

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДКА

Тимошенко В. О., Росинский С. В., Мельникова В. Н.

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», (ул. 1-я Смоленская, 16, г. Красноярск, 660133, Россия)

Тимошенко Валерий Олегович, д. м. н., профессор, зав. эндоскопическим отделением

Росинский Сергей Викторович, врач эндоскопического отделения

Мельникова Валерия Николаевна, врач эндоскопического отделения

Для переписки:
Мельникова
Валерия
Николаевна

e-mail:
lebron250595
@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Введение: нейроэндокринные опухоли (НЭО) желудочно-кишечного тракта в последнее десятилетие все чаще стали констатироваться в клинической практике. Желудок является одним из наиболее частых месторасположений НЭО (g-NEN), которые составляют менее 2% всех новообразований желудка с увеличением частоты их встречаемости по всему миру. Рост частоты выявляемости g-NEN в последнее время частично объясняется широким внедрением в клиническую практику современных видеоэндоскопов. g-NEN часто диагностируются случайно при эндоскопии и, как правило, макроскопически выглядят как обычные желудочные полипы.

Сегодня применяются различные эндоскопические методы в лечении g-NEN, которые в большинстве случаев радикальны. Поскольку g-NEN I типа наиболее частый, консервативный подход, основанный на эндоскопической резекции слизистой (EMR) с последующим наблюдением, предпочтительнее хирургического вмешательства при небольших новообразованиях диаметром не более 5 мм, не инфильтрирующих мышечную оболочку. Эндоскопическое ультразвуковое исследование (EUS) рекомендовали при поражениях > 10 мм с целью определения точной глубины инфильтрации опухоли, для оценки поражения регионарных лимфатических узлов и, таким образом, для подтверждения целесообразности EMR.

Целью работы: явилось описание нашего опыта в лечении карциноидного синдрома желудка с использованием эндоскопических полипэктомий, подслизистых резекций, как самостоятельных методов, так и в сочетании с аргонплазменной коагуляцией (АПК) и фотодинамической терапией (ФДТ). **Материалы и методы:** за период с января по декабрь 2024 года нами выполнено 48

эндоскопических вмешательств по поводу карциноидов желудка.

Результаты: из числа оперированных пациентов у 12 пациентов выполнено удаление образований путем полипэктомий, у 10 – эндоскопических резекций с одновременной АПК мелких карциноидных участков, у 28 – подслизистых диссекций. У двух пациентов после подслизистых диссекций была проведена дополнительно в постманипуляционном периоде ФДТ, так как зона резекции была выполнена по патологическим тканям. Осложнений во время проведения манипуляций и в постманипуляционном периоде отмечено не было. Удаление опухолей проводили с предварительной подколкой физиологического раствора с адреналином или раствора гиалуроновой кислоты. После R0 EMR типа I g-NEN рекомендовали последующее наблюдение с эндоскопией верхнего отдела ЖКТ каждые 6–12 месяцев в течение первых трех лет и ежегодно в дальнейшем; после EMR типа II или IIlg-NEN рекомендовали ежегодное последующее наблюдение.

Заключение: НЭО (g-NEN) желудка I типа и II типа имеют низкий потенциал метастазирования. НЭО желудка III типа, как правило, более агрессивны, чем типы I и II, и часто являются метастатическими на момент постановки диагноза с общей 5-летней выживаемостью 50% [1]. Учитывая рост заболеваемости и распространенности НЭО (g-NEN), гастроэнтерологи, эндоскописты будут сталкиваться с НЭО в течение своей профессиональной деятельности. Определение точной стадии НЭО имеет решающее значение для оценки и лечения пациента, а также для понимания общего прогноза заболевания. Многие НЭО желудка могут успешно лечиться гастроэнтерологами, онкологами в тесном содружестве с опытными эндоскопистами.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, полипэктомия, эндоскопическая подслизистая диссекция, желудочно-кишечный тракт.

Информация о конфликте интересов: конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве: данная работа не финансировалась.

Для цитирования: Тимошенко В. О., Росинский С. В., Мельникова В. Н. Эндоскопическая диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей желудка. Клиническая эндоскопия. 2024;67(1):48-53. doi: 10.31146/2415-7813-endo-67-1-48-53

EDN: BTISXP



ENDOSCOPIC DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE STOMACH

V. O. Timoshenko, S. V. Rosinsky, V. N. Melnikova

Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A. I. Kryzhanovskiy, (16, 1-ya Smolenskaya St., Krasnoyarsk, 660133, Russia)

Valery O. Timoshenko, MD, professor, Head of the endoscopic department

Sergey V. Rosinsky, doctor of the endoscopy department

Valeria N. Melnikova, doctor of the endoscopic department

SUMMARY

Introduction: Neuroendocrine tumors (NETs) of the gastrointestinal tract have increasingly been diagnosed in clinical practice in the last decade. The stomach is one of the most common locations for NETs (g-NEN), which account for less than 2% of all gastric neoplasms with an increasing incidence worldwide. The recent increase in the incidence of g-NEN is partly due to the widespread introduction of modern video endoscopes into clinical practice. g-NENs are often diagnosed incidentally during endoscopy and, as a rule, macroscopically look like common gastric polyps.

Today, various endoscopic methods are used in the treatment of g-NEN, which in most cases are radical.

Since g-NEN type M is the most common, a conservative approach based on endoscopic mucosal resection (EMR) with subsequent observation is preferable to surgical intervention for small neoplasms with a diameter of no more than 5 mm that do not infiltrate the muscularis mucosa. Endoscopic ultrasound (EUS) was recommended for lesions > 10 mm to determine the exact depth of tumor infiltration, to assess regional lymph node involvement and thus to confirm the appropriateness of EMR.

The aim of this publication: was to describe our experience in the treatment of gastric carcinoid syndrome using endoscopic polypectomies, submucosal resections, both as independent methods and in combination with argon plasma coagulation (APC) and photodynamic therapy (PDT).

Materials and methods: from January to December 2024, we performed 48 endoscopic interventions for gastric carcinoids.

Results: Of these, 12 patients underwent removal of formations by polypectomies, 10 patients underwent endoscopic resections with simultaneous APC of small carcinoid areas, and 28 patients underwent submucosal dissections. In two patients, PDT was additionally performed in the post-manipulation period after submucosal dissections, since the resection zone was performed along pathological tissues. No complications were noted during the manipulations and in the post-manipulation period. Tumor removal was performed with a preliminary injection of saline with adrenaline or hyaluronic acid solution. After R0 EMR type I g-NEN, follow-up with upper gastrointestinal endoscopy was recommended every 6–12 months for the first three years and annually thereafter; after EMR type II or III g-NEN, annual follow-up was recommended.

Conclusion: NEO (g-NEN) of type I and type II stomach have a low potential for metastasis. Type III gastric NEOS are usually more aggressive than types I and II, and are often metastatic at the time of diagnosis with an overall 5-year survival rate of 50% [1]. Given the increasing incidence and prevalence of NEO (g-NEN), gastroenterology, endoscopists will encounter NEO throughout their professional careers. Determining the exact stage of NEO is crucial for evaluating and treating a patient, as well as for understanding the overall prognosis of the disease. Many stomach diseases can be successfully treated by gastroenterologists and oncologists in close collaboration with experienced endoscopists.

Keywords: neuroendocrine tumor, polypectomy, endoscopic submucosal dissection, gastrointestinal tract.

Information on conflicts of interest: there is no conflict of interest.

Sponsorship Information: This work was not funded.

For citation: Timoshenko V. O., Rosinsky S. V., Melnikova V. N. Endoscopic diagnostics and treatment of neuroendocrine tumors of the stomach. *Filin's Clinical endoscopy*. 2024;67(1):48–53. (in Russ.)
doi: 10.31146/2415-7813-endo-67-1-48-53

Corresponding
author:
Valeria N.
Melnikova

e-mail:
lebron250595
@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) желудочно-кишечного тракта хоть и редки, но составляют 20% случаев, а в совокупности представлены 70% всех нейроэндокринных опухолей [1, 2].

Желудок является одним из наиболее частых месторасположений НЭО (g-NEN), которые составляют менее 2% всех новообразований желудка [1], с увеличением частоты их встречаемости по всему миру, возникают из энтерохромаффиноподобных клеток (ЭХК) слизистой оболочки желудка. НЭО нередко встречаются в прямой и тонкой кишке.

НЭО (g-NEN) часто диагностируются случайно при эндоскопии. Как правило, они выглядят визуально как обычные желудочные полипы, представляющие собой красные, мелкие и многочисленные образования, в ряде случаев они могут проявляться различными симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Рост заболеваемости в последнее время обусловлен прежде всего широким внедрением в клиническую практику современных видеоэндоскопов, позволяющих значительно увеличивать макроскопические изменения слизистой оболочки желудка в различных спектральных режимах.

Гастроэнтерологам и эндоскопистам следует своевременно распознавать, диагностировать, стадировать и правильно лечить пациентов.

Распространенным, почти в 100% случаев, высокочувствительным онкомаркером в диагностике и лечении НЭО является определение в плазме крови хромогранина А (CgA). В тоже время, в ряде случаев его определение имеет ограниченную чувствительность и специфичность. Он не предназначен для скринингового теста и больше подходит для использования после подтвержденного диагноза НЭО, а также у пациентов с наличием метастазов. У пациентов с небольшими и ограниченными опухолями уровень CgA может быть нормальным. Данный маркер может быть повышенным у пациентов без НЭО, использующих ингибиторы

протонной помпы, при наличии почечной или печеночной недостаточности и аутоиммунном атрофическом гастрите.

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения стадия опухоли определяется с учетом использования митотического индекса и индекса пролиферации Ki67 [3], где повышенная скорость митоза и высокий индекс Ki-67 связаны с более агрессивным клиническим течением и худшим прогнозом. Необходимо стремиться к проведению точного стадирования НЭО, как подробно описано в консенсусных рекомендациях [3].

НЭО (g-NEN) подразделяются на три типа: тип I, наиболее частый, составляет около 70–80%, связан с аутоиммунным атрофическим гастритом. При эндоскопическом исследовании нейроэндокринные поражения выглядят как небольшие, полиповидные образования, которые могут быть как единичными, так и множественными, поражающие преимущественно тело и дно желудка. Разрушение париетальных клеток приводит к ахлоргидрии, которая стимулирует выработку гастрина. Это приводит к гипергастринемии как физиологической реакции на потребность, вызванную нехваткой соляной кислоты. Избыток гастрина вызывает гипертрофию и гиперплазию эпителия слизистой оболочки тела и дна желудка, способствуя появлению бесчисленных мелких поражений, которые обычно не очень агрессивны (Рис. 1).

Тип II, связан с синдромом Золлингера-Эллисона и синдромом MEN-1, и выглядит как единичный или множественные полиповидные узлы дна и антрального отдела желудка; в случае синдрома Золлингера-Эллисона эндоскопическая картина дополняется наличием множественных пептических язв из-за кислотной гиперсекреции, вызванной повышенной продукцией гастрина. Тип III, спорадический, не связанный с другими патологическими состояниями. В этих случаях видимая часть слизистой оболочки желудка без существенных визуальных изменений, а НЭО выглядит при гастроскопии как единая масса с различным расположением в любой части желудка, демонстрирующая агрессивное поведение с ранней местной инвазивностью и отдаленными метастазами.

Сегодня применяются различные эндоскопические методы в лечении g-NEN, которые в большинстве случаев бывают радикальными.

Чаще используют традиционную эндоскопическую методику, такую как полипэктомия с помощью холодной петли, так и полипэктомия с применением тока высокой частоты.

Поскольку g-NEN I типа связаны с риском метастазирования менее 5%, консервативный



Рис. 1. Мелкие карциноидные образования в теле желудка
Fig. 1. Small carcinoid formations in the body of the stomach

подход, основанный на эндоскопической резекции слизистой (EMR) с последующим наблюдением, предпочтительнее хирургического вмешательства при небольших новообразованиях диаметром не более 5 мм, не инфильтрирующих мышечную оболочку. Мелкие образования до 0,3–0,5 см можно удалять методом «холодной» петли с предпочтительной инъекцией жидкости в подслизистый слой (например, физиологического раствора), чтобы поднять g-NEN. При таком варианте можно захватить больше нормальной ткани вокруг поражения, чтобы достичь резекции R0. Полипэктомия с помощью «холодной» петли обеспечивает края без артефактов коагуляции. Возможным осложнением данного метода является кровотечение, и реже перфорация стенки желудка, которые обычно устраняются путем наложения клипс.

Традиционные подходы, такие как полипэктомия и эндоскопическая резекция слизистой оболочки (EMR) горячей петлей с предварительным созданием лифтинга, недавно сравнивались с новыми методами, такими как эндоскопическая подслизистая диссекция (ESD) и эндоскопическая полностенная резекция (EFTR), которые являются более инвазивными вариантами, но с более высокими показателями радикальности. Обоснование этой тенденции перехода к новым методам заключается в более четких доказательствах существования хорошо дифференцированных g-NEN, которые уже являются метастатическими на момент постановки диагноза.

Согласно рекомендациям ENETS (Европейское общество по нейроэндокринным опухолям), эндоскопическое ультразвуковое исследование (EUS) рекомендуется для стадирования поражений > 10 мм с целью определения точной глубины инфильтрации опухоли, ее размера и экзогенности, для оценки поражения регионарных лимфатических узлов и, таким образом, для подтверждения целесообразности EMR.

В тоже время, точное стадирование часто невозможно до тех пор, пока не будет удален очаг поражения, поскольку гистология остается золотым стандартом для определения дифференциации опухоли, инфильтрации глубоких краев резекции и инвазии лимфатических сосудов.

Целью настоящей публикации явилось описание нашего опыта в лечении карциноидного синдрома желудка с использованием эндоскопических полипэктомий, подслизистых резекций, как самостоятельных методов, так и в сочетании с аргонплазменной коагуляцией (АПК) и фотодинамической терапией (ФДТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с января по декабрь 2024 года нами выполнено 48 эндоскопических вмешательств по поводу карциноидов желудка.

Из них выполнено полипэктомий у 12, эндоскопических резекций с одновременной АПК мелких карциноидных участков у 10, подслизистых диссекций у 28 пациентов.

У двух пациентов после подслизистых диссекций была проведена дополнительно в постманипуляционном периоде ФДТ, так как зона резекции была выполнена по патологическим тканям. Осложнений во время проведения манипуляций и в постманипуляционном периоде отмечено не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Согласно нашему опыту и данных современной литературы, НЭО (g-NEN) выявляются, как правило, во время эндоскопического исследования, проводимого по поводу неспецифических симптомов, таких например как, диспепсия и боли в животе. Эндоскопические операционные методы позволяют удалять небольшие неопластические поражения на ранней стадии инвазии слизистой или подслизистой оболочки стенки желудка.

По мнению большинства исследователей, эндоскопическое удаление с помощью полипэктомии или мукозэктомии показано при наличии карциноидов желудка I и II типа диаметром <1 см, если очагов не более 5, при поражениях прямой кишки <1 см или от 1 до 2 см, при отсутствии поражения лимфатических узлов, при поражениях двенадцатиперстной кишки <1 см, только после исключения любых метастазов в лимфатических узлах. В некоторых случаях эндоскопическое удаление может быть технически сложным, особенно при поражениях, расположенных по малой кривизне желудка, а также в кардиальном его отделе. В любом случае необходимо убедиться в полноте удаления и подвергнуть пациента тщательному эндоскопическому и гистологическому наблюдению.

Большинство обнаруженных нами образований имели диаметр < 10 мм. Мелкие карциноиды, имеющие размеры в диаметре < 5 мм удалялись либо обычной полипэктомией с предварительной подколкой физиологического раствора с адреналином, либо EMR также с предварительной подколкой раствора гиалуроновой кислоты, либо полисахаридной смеси (гелофузин, гемохез), с добавлением адреналина (Рис. 2.1, 2.2, 2.3, 2.4).

Этапы удаления карциноида желудка по типу эндоскопической резекции слизистой /EMR/ (Рис. 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5).

При втором варианте можно захватить больше нормальной ткани вокруг поражения, чтобы достичь резекции R0.

Мелкие образования до 2–3 мм подвергали электродеструкции путем воздействия аргонплазменной коагуляции с параллельным выполнением EMR (Рис. 4.1, 4.2)

ЭНДСКОПИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Эндоскопический мониторинг после эндоскопического лечения g-NEN в основном зависит от заключения гистологии. Если опухоль удалена в пределах нормальной слизистой, то контрольную гастроскопию проводили пациенту через 3–6 месяцев. Если макроскопически обнаружена остаточная ткань НЕО, то рекомендовали повторное эндоскопическое лече-



Рис. 2.1, 2.2. Эндофото карциноидов желудка до удаления
Fig. 2.1, 2.2. Endophoto of gastric carcinoids before removal



Рис. 2.3, 2.4. Эндофото после удаления карциноидов
Fig. 2.3, 2.4. Endophoto after removal of carcinoids

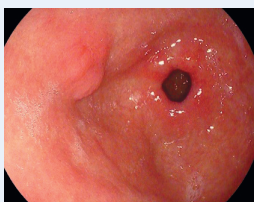
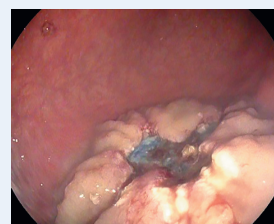


Рис. 3.1. Визуальный осмотр патологического очага
Fig. 3.1. Visual inspection of the pathological focus

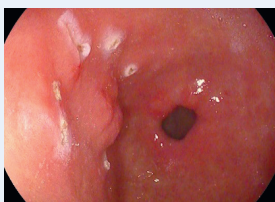


Рис. 3.2. Маркировка патологического участка
Fig. 3.2. Marking the pathological area

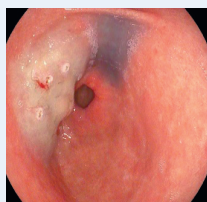


Рис. 3.3. Создание лифтинга
Fig. 3.3. Creating a lift



Рис. 3.4. Создание окаймляющего разреза
Fig. 3.4. Creating a border incision

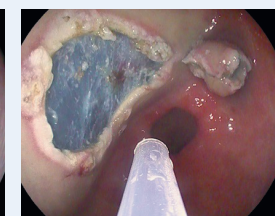


Рис. 3.5. Эндоскопическая резекция патологического участка
Fig. 3.5. Endoscopic resection of the pathological area

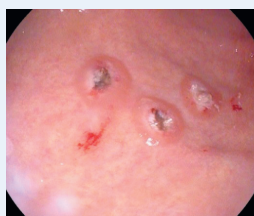


Рис. 4.1., 4.2. Эндофото комбинированного применения EMR и АПК
Fig. 4.1., 4.2. Endophoto of combined use of EMR and APC



Рис. 5.1. Эндофото маркировки карциноида желудка
Fig. 5.1. Endophoto of gastric carcinoid markings



Рис. 5.2. Эндофото после эндоскопической резекции (по краю патологической ткани по данным гистологии)
Fig. 5.2. Endophoto after endoscopic resection (along the edge of pathological tissue according to histology data)

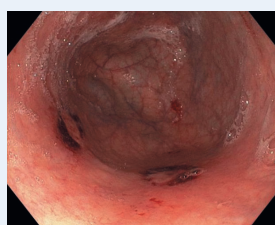


Рис. 5.3. Эндофото через 2 суток после ФДТ
Fig. 5.3. Endophoto 2 days after PDT

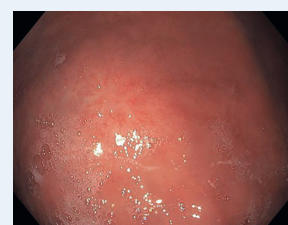


Рис. 5.4. Эндофото через 3 месяца после ФДТ. На месте удаленного образования и воздействия ФДТ определяется звездчатый рубец
Fig. 5.4. Endophoto 3 months after PDT. A stellate scar is seen at the site of the removed formation and PDT exposure

ние в виде расширенной резекции пораженного участка, как самостоятельного метода или в сочетании с фотодинамической терапией (Рис. 5.1, 5.2, 5.3, 5.4).

В противном случае предлагалось взятие биопсии из рубца. После R0 EMR типа I g-NEN рекомендовали последующее наблюдение с эндоскопией верхнего отдела ЖКТ каждые 6–12 месяцев в течение первых трех лет и ежегодно в дальнейшем; после EMR типа II или III g-NEN рекомендовали ежегодное последующее наблюдение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашей работы являются темой дискуссии сочетанного применения в эндоскопической практике карциноидного синдрома желудка с использованием эндоскопических полипэктомий, подслизистых резекций, как самостоятельных методов, так и в сочетании с аргонеплазменной коагуляцией (АПК) и фотодинамической терапией (ФДТ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя g-NETs встречаются относительно редко, их частота со временем увеличивается. Лечение выбора является эндоскопической резекцией для поражений $\geq 0,5$ см и эндоскопическое наблюдение для более мелких образований. При поражениях менее 2 см риск метастазов составляет, по данным литературы, менее 10%. В целом, для поражений размером менее 1 см. не требуется никаких дополнительных визуализирующих исследований. Для поражений размером ≥ 1 см рекомендуется эхоэндоскопия для определения глубины инвазии опухоли в стенку желудка и возможного вовлечения регионарных лимфатических узлов. Гастрэктомия применяется при подслизистых опухолях и/или вовлечения лимфатических узлов. При нерадикальном удалении НЭО по заключению гистологов возможно применение фотодинамической терапии либо аргонеплазменной де-

струкции мелких нейроэндокринных участков, особенно у лиц пожилого возраста.

Если очаги множественные и их невозможно удалить эндоскопически, или если после эндоскопического лечения наблюдаются повторные рецидивы, для снижения уровня гастрина в сыворотке и контроля опухоли можно использовать как гастрэктомию, так и назначение аналогов соматостатина.

Таким образом, при небольших поражениях < 5 мм, могут быть радикально резецированы с помощью эксцизионной биопсии или, если они на ножке, с помощью полипэктомии (холодная или горячая петля); g-NEN типа I и II (G1, G2 и G3) > 5 мм, если они ограничены подслизистым слоем и без LNM (*lymph node metastasis*) или отдаленных метастазов, терапевтическая цель R0 может быть достигнута, как с помощью модифицированных методов EMR (закрепленный, колпачковый и подводный вариант EMR), так и методикой ESD. ESD может быть предпочтительнее EMR при более крупных поражениях, > 10 мм в диаметре. Более крупные G2/G3 gNEN типа 3 должны подвергаться хирургическому вмешательству. Эндоскопическое ультразвуковое исследование может играть более стандартизированную роль в терапевтической схеме нейроэндокринных поражений желудка.

НЭО (g-NEN) желудка I типа и II типа имеют низкий потенциал метастазирования. НЭО желудка III типа, как правило, более агрессивны, чем типы I и II, и часто являются метастатическими на момент постановки диагноза с общей 5-летней выживаемостью 50% [1].

Учитывая рост заболеваемости и распространенности НЭО (g-NEN), гастроэнтерологии, эндоскописты будут сталкиваться с НЭО в течение своей профессиональной деятельности. Определение точной стадии НЭО имеет решающее значение для оценки и лечения пациента, а также для понимания общего прогноза заболевания. Многие НЭО желудка могут успешно лечиться гастроэнтерологами, онкологами в тесном содружестве с опытными эндоскопистами.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Singh S., Asa S. L., Dey C., Kennecke H., Laidley D., Law C., Asmis T., Chan D-Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: An evidence-based Canadian consensus. *Cancer Treat Rev.* 2016 Jun;47:32–45. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.05.003.
2. Gross K., Richards J., Lamzabi I., Pinzon M. M., Francescatti A. Distribution of gastrointestinal neuroendocrine tumors: a changing paradigm. *Am Surg.* 2015, Feb;81(2):221–223. doi: 10.1177/000313481508100240.
3. Nagtegaal I. D., Odze R. D., Klimstra D. et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020;76(2):182–188. doi: 10.1111/his.13975