

Ошибка в диагностике подслизистых новообразований желудка – причина неверной тактики лечения пациентов

**О.В. Белоглазова, О.Б. Ткаченко, А.М. Щербаков, М.В. Гринкевич,
А.Н. Сидорова, Ю.В. Петрик, А.М. Карабун**

ФГБУНИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

The mistake in diagnosis of submucosal gastric tumors as a main reason of failed treatment

**О.В. Beloglazova, О.В. Tkachenko, А.М. Sherbakov, М.В. Grinkevich,
А.Н. Sidorova, U.V. Petrik, A.M. Karachun**

Ключевые слова: подслизистые опухоли желудка; аденокарцинома желудка; гетеротопия желёз желудка.
Key words: gastric submucosal tumors; gastric carcinoma; heterotopic submucosal gland, mistake in diagnosis

Гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST) составляет 0,1–3% от всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта и является самой распространённой формой среди опухолей мезенхимального происхождения данной локализации [1, 2]. GIST с разной частотой встречаются во всех органах пищеварительной системы, но наиболее часто (в 40% случаев [3], а по некоторым данным в 50–60% случаев [2]) обнаруживается в желудке. Опухоль может расти внутриорганно, выраженно выступая в просвет органа, при этом она легко диагностируется при рутинном эндоскопическом исследовании. Однако при интрамуральной её локализации, либо экстраорганическом характере роста, изменения стенки органа не так заметны. Как и все подслизистые образования, GIST зачастую покрыта неизменённой слизистой оболочкой, изъязвленные же формы встречаются в 20–30% случаев [2]. Специалисты НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова имеют достаточно большой опыт лечения пациентов с подобной патологией. Выработан стандартизованный подход к диагностике данных образований, который включает в себя в обязательном порядке выполнение эзофагогастродуоденоскопии, эндоскопической ультрасонографии, компьютерной томографии брюшной полости с внутривенным контрастированием. В зависимости от размеров, локализации и характера роста опухоли осуществляется выбор в пользу эндоскопического, хирургического или сочетанного подхода к лечению пациентов. Однако даже при условии чёткого соблюдения специалистами выработанных правил атипичное проявление заболевания может стать причиной ошибки в выборе тактики его лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, 79 лет, начала обследоваться в стационаре по месту жительства в декабре 2014 года в связи с беспокоящими её слабостью, головокружением и появлением чёрного стулана фоне приема антико-

агулянтов. В результате обследования у неё выявлено экзофитное образование в н/3 тела желудка с изъязвлением в центре и признаками состоявшегося кровотечения. К специалистам НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова пациентка обратилась в январе 2015 года уже выполнив эзофагогастродуоденоскопию трижды, каждый раз с биопсией из образования. Однако атипичных клеток в биоптатах выявлено не было.

Кроме того, имелись результаты лучевых методов обследования, в том числе ПЭТ-КТ всего тела, по данным которого в нижней трети желудка по большой кривизне определяется метаболически активное экзофитное образование размерами 1,7x4,5 см. В брюшной полости регистрировались метаболически активные лимфатические узлы размерами 1,4x1,2 см и 0,7x0,7 см.

Учитывая отсутствие гистологической верификации процесса, а также неоднозначное описание эндоскопической картины опухоли, было решено повторить исследование в отделении эндоскопии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Видеоэзофагогастродуоденоскопия выполнялась на видеосистеме Evis Exera II, Olympus, с помощью эндоскопа Olympus GIF-H180.

В желудке на момент осмотра присутствовало содержимое по типу кофейной гущи. В нижней трети тела на передней стенке было визуализировано экзофитное образование полушаровидной формы размерами около 2,0x2,5 см под рыхлым сгустком крови. После отмывания сгустка под ним обнаружился язвенный дефект (рис. 1).

Отмечалось диффузное капиллярное кровотечение, остановленное аргоноплазменной коагуляцией и последующей инъекцией 1 мл 0,01% раствора адреналина.

По результатам проведенного осмотра возникла дискуссия между специалистами: по одной версии эндоскопическая картина в большей степени соот-

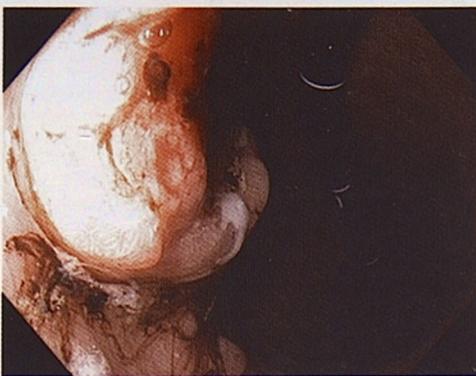


Рис. 1. Эндофото опухоли нижней трети тела желудка (исследование выполнено эндоскопом Olympus GIF-H180)

вествовала аденокарциноме нижней трети тела желудка, согласно другой – подслизистому образованию с признаками инвазии в слизистую оболочку. Предположение о подслизистой природе образования было сделано на основании визуально неизмененной слизистой оболочки в краях образования, без нарушений ямочного и капиллярного рисунка, а язвенный дефект в центре расценивался как инвазия в слизистую. Это объясняло результаты гистологического исследования биоптатов. Во время нашего исследования биопсию было решено не повторять из-за риска кровотечения.

В рамках имеющегося в НИИ онкологии стандарта обследования пациентов с подслизистыми новообразованиями после эзофагогастродуоденоскопии пациентке была выполнена эндоскопическая ультрасонография. Исследование проводилось с помощью УЗ-комплекса Olympus EUSExera EU-M160 и УЗ-эндоскопа Olympus GF-UM160.

Из протокола исследования: при сканировании стенки желудка в проекции опухоли определяется образование шаровидной формы размерами 23x17 мм, расположено преимущественно интрамурально, четко связанное с мышечным слоем. Эхо-структура образования гипоэхогенна, неоднородна (рис. 2).

Заключение: УЗ-картина соответствует подслизистому образованию, наиболее вероятно, гастроинтестинальной стромальной опухоли (GIST) с высоким риском злокачественности.

В короткие сроки с момента первого обращения в НИИ онкологии пациентка была госпитализирована и подготовлена к оперативному лечению. В качестве основного диагноза предполагалась гастроинтестинальная стромальная опухоль нижней трети тела желудка. Предпочтение было отдано хирургическом лечению, т.к. на тот момент на отделении еще не практиковался метод эндоскопического полностенного удаления подслизистых образований, а кроме того у пациентки имелись метаболически-активные лимфоузлы и объем операции мог быть изменен в зависимости от интраоперационных находок после ревизии брюшной полости.

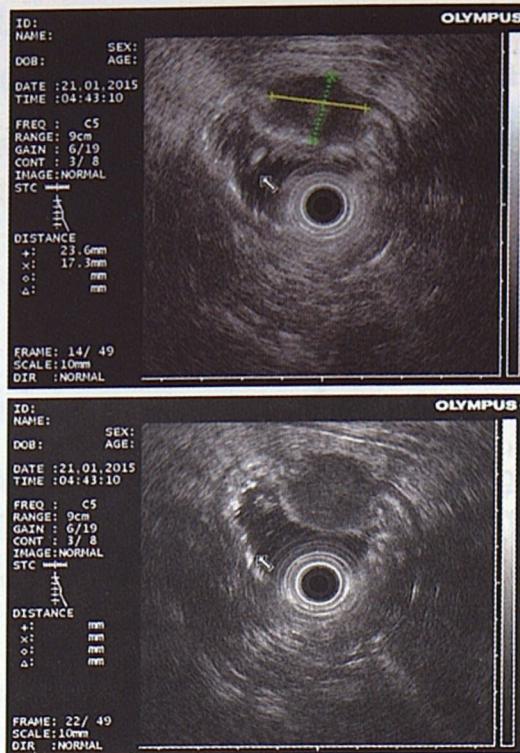


Рис. 2. Эндофото ультразвукового изображения опухоли нижней трети тела желудка (исследование выполнено эндоскопом Olympus GF-UM160)

05.02.2015 года пациентке была выполнена лапароскопическая sleeve-резекция желудка. Это вариант атипичной резекции желудка, при котором резецируется большая кривизна желудка вместе с патологическим образованием (рис. 3).

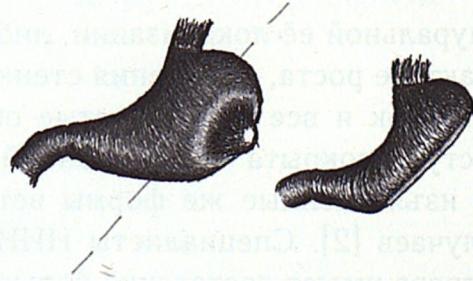


Рис. 3. Схема атипичной продольной (sleeve) резекции желудка

Из протокола операции: «... при осмотре в теле желудка по большой кривизне ближе к передней стенке определяется подвижная крупная бугристая опухоль, визуально не прорастающая серозную оболочку, а в большом сальнике – два лимфатических узла диаметром до 2,0 см (рис. 4, 5). При ревизии в брюшной полости выпота нет. Явных отдаленных метастазов и канцероматоза брюшины нет. Выполнена частичная резекция большого сальника с увеличенными лимфоузлами. Желудок вдоль большой кривизны резецирован линейным эндостеплером EndoGIA...» (рис. 6).

Послеоперационный период протекал без осложнений.

18.02.2015 г. было получено гистологическое заключение послеоперационного материала: низкодифференцированная тубулярная аденокарцинома тела желудка T2N2, прорастающая мышечный слой стенки желудка, с метастазами в 4 из 8 лимфоузлов большого сальника. Края резекции «вне опухоли» (рис. 7).



Рис. 4. Опухоли тела желудка без признаков инвазии в серозную оболочку и метастатически-измененных региональных лимфатических узлов



Рис. 5. Опухоли тела желудка без признаков инвазии в серозную оболочку и метастатически-измененных региональных лимфатических узлов



Рис. 6. Фото (интраоперационное) резекции тела желудка вдоль большой кривизны вместе с опухолью

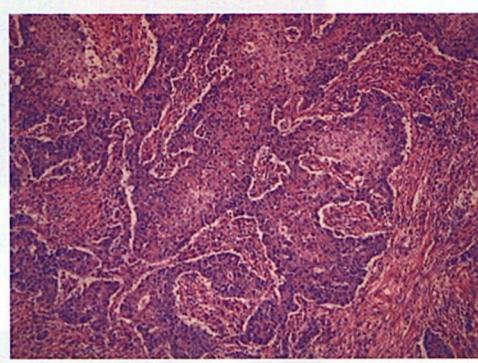
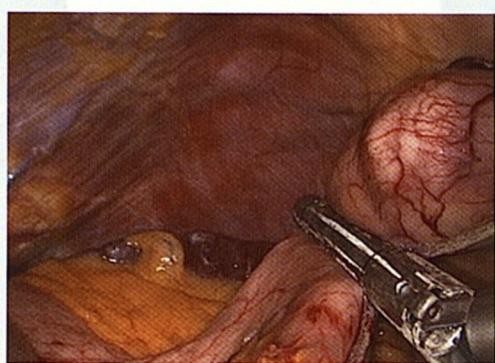


Рис. 7. Низкодифференцированная тубулярная адено карцинома (20x, окраска гематоксилин-эозин)

При иммуногистохимическом исследовании маркёра CD117 выявлено слабое мелкоочаговое окрашивание, HER2-0, сверхэкспрессия негативна.

Учитывая неадекватный объем оперативного вмешательства, пациентке было предложено выполнить повторную операцию в объеме субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией в объеме D2, от которой пациентка категорически отказалась. Пациентке была показана адъювантная химиотерапия. Однако в связи с выраженной сопутствующей патологией и возрастом лечащие врачи приняли решение её не проводить. Таким образом, была выбрана тактика наблюдения, обоснованием для которой явилось отсутствие опухолевых клеток в краях резекции. В качестве рекомендаций пациентке предлагалось проходить контрольные ЭГДС через 3, 6 и 12 месяцев с момента операции и далее ежегодно, выполнять КТ груди и живота через 6 и 12 месяцев с момента операции и сдавать анализы крови на раково-эмбриональный антиген, антиген CA 19-9 и антиген CA 72-4 каждые 3 месяца.

Срок наблюдения за пациенткой составил 19 месяцев. Помня о неадекватном объеме выполненной операции, к изменениям слизистой в зоне рубца мы относились очень внимательно, предполагая возможный рецидив, и сопровождали все осмотры биопсией.

При эзофагогастроскопии через 3 месяца после операции в области рубца был визуализирован плоский

участок гиперемированной слизистой оболочки без нарушения ямочного и капиллярного рисунка (рис. 8). В биоптатах атипичных клеток обнаружено не было. По результатам ПЭТ/КТ в области резекции объемных образований, патологического захвата радиофармпрепарата не выявлено. Метаболически активных лимфатических узлов не выявлено.



Рис. 8. Эндофото послеоперационного рубца (3 месяца после операции, исследование выполнено эндоскопом Olympus GIF-H180)

При контрольном осмотре через 6 месяцев на том же месте был обнаружен плоский участок, но уже большего диаметра, и хотя в режиме NBI ямочный рисунок был регулярный, обращала на себя внимание четкая демаркационная линия (рис. 9, 10). Был заподозрен рецидив заболевания, повторно выполнялась прицельная биопсия, однако атипичные клетки выявлены не были.



Рис. 9. Эндофото послеоперационного рубца (6 месяцев после операции исследование выполнено эндоскопом Olympus GIF-H180)



Рис. 10. Эндофото послеоперационного рубца (6 месяцев после операции, исследование выполнено эндоскопом Olympus GIF-H180 в режиме NBI)

По данным КТ брюшной полости признаков прогрессирования заболевания не выявлено.

Через 19 месяцев при эзофагогастроскопии в области послеоперационного рубца определялся участок депрессии слизистой оболочки размерами около 2,0 см с нарушенным рельефом, конвергенцией складок слизистой к нему (рис. 11).

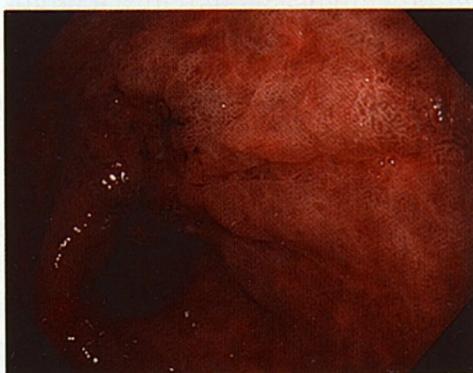


Рис. 11. Эндофото послеоперационного рубца (19 месяцев после операции, исследование выполнено эндоскопом Olympus GIF-H180 в режиме NBI)

Подобные изменения были расценены как рецидив заболевания, было решено выполнить эндоскопическую ультрасонографию. Из протокола исследования: в подслизистом слое определяется гипоэхогенный очаг округлой формы, связанный с рубцом, размером 21,0x11,5 мм. Увеличенных лимфатических узлов в зоне сканирования не определяется (рис. 12).

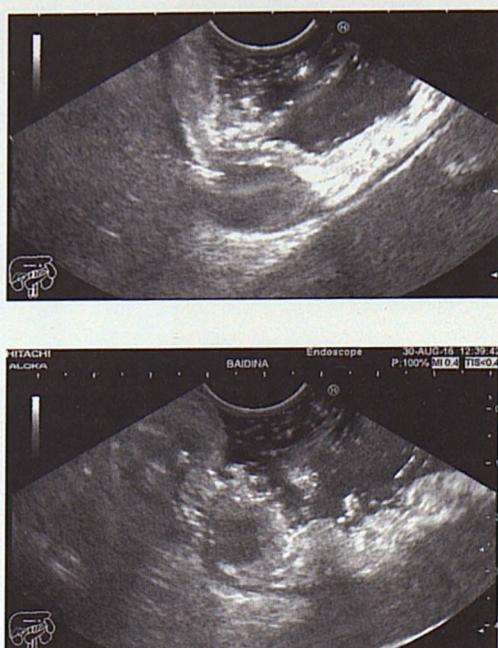


Рис. 12. Эндофото ультразвукового изображения стенки желудка в области послеоперационного рубца (19 месяцев после операции, исследование выполнено конвексным эндоскопом)

Данный гипоэхогенный очаг не накапливает радиофармпрепарат по данным ПЭТ-КТ, поэтому убедительно говорить о рецидиве заболевания нельзя. От тонкоигольной пункции очага под ЭУС-контролем пациентка категорически отказалась. Поэтому на данный момент природа гипоэхогенного очага остаётся до конца не выясненной. Мы предполагаем артефакт исследования, но нельзя исключить и дупликатуру стенки желудка, а также рецидив основного заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 72 лет в течение 2 месяцев амбулаторно обследовалась по поводу случайно выявленного изъязвленного новообразования в препилорическом отделе желудка.

Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией из образования выполнялась несколько раз в различных стационарах и клиниках города (атипичных клеток обнаружено не было). В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова обратилась самостоятельно в апреле 2016 года для дообследования и лечения. На отделении эндоскопии пациентке повторно была выполнена эзофагогастродуоденоскопия. Данные ЭГДС: в препилорическом отделе желудка на большой кривизне визуализируется новообразование размерами 2,5x3,0 см с изъязвлением в

центре размерами около 1,0 см, дно язвенного дефекта под фибрином. Складывается впечатление о преимущественно подслизистом распространении процесса, т.к. визуально на поверхности образования, а также в краях язвенного дефекта слизистая оболочка не изменена (рис. 13).



Рис. 13. Эндофото опухоли препилорического отдела желудка (исследование выполнено эндоскопом Olympus GIF-H180)

Выполнялась множественная биопсия из образования, однако по результатам гистологического исследования атипичные клетки в биоптатах обнаружены не были.

С целью уточнения природы новообразования пациентке выполнена эндоскопическая ультрасонография. Из протокола описания: «... при сканировании из просвета желудка:

— в области привратника по большой кривизне определяется окружной формы образование с чёткими неровными контурами, исходящее из 4-го слоя, расположено интрамурально. Эхоструктура неоднородная с анэхогенным участком в центре (предположительно, распад). Размер образования до 35 мм (рис. 14).



Рис. 14. Эндофото ультразвукового изображения опухоли препилорического отдела желудка (исследование выполнено с помощью УЗ-комплекса HitachiAlokaNobius и УЗ-эндоскопа PENTAX EG-3670 URK)

При сканировании образования из луковицы 12-перстной кишки: стенка утолщена за счет инфильтрации всех слоев — вероятно вследствие изъязвления новообразования.

Заключение: ЭУС-картина соответствует изъязвленной злокачественной гастроинтестинальной стромальной опухоли области привратника (с преимущественно внеорганным типом роста).

По данным КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием: «..в области привратника визуализируется интрамуральное образование преимущественно по нижне-латеральному контуру с тенденцией к циркулярному распространению (до $\frac{3}{4}$ просвета), с утолщением стенок до 22 мм, протяженностью около 42 мм, сужением просвета на данном уровне до 5–7 мм. В структуре образования имеются участки некроза до 8 мм. Распространения процесса за пределы серозной оболочки нет (рис. 15). Стенки луковицы 12-перстной кишки незначительно отечны. Увеличенных лимфатических узлов, подозрительных на метастатические, не определяется».



Рис. 15. Компьютерная томография брюшной полости с внутривенным болюсным контрастным усилением (стрелками обозначено новообразование препилорического отдела желудка)

С диагнозом GIST антравального отдела желудка пациентка была прооперирована. 12.04.2016 выполнена лапароскопическая дистальная резекция $\frac{2}{3}$ желудка. Послеоперационный период протекал без осложнений и на 10-е сутки операции пациентка выписана под наблюдение хирурга и онколога в поликлинику по месту жительства.

23.04.2016 г. гистологическое заключение: умеренно-дифференцированная аденокарцинома антравального отдела желудка, прорастает мышечный слой (рис. 16). Края резекции вне опухоли. Исследованные 3 лимфоузла большого сальника, 3 фрагмента жировой клетчатки малого сальника без метастазов.

Заключение: умеренно-дифференцированная тубулярная аденокарцинома pT2N0.

При иммуногистохимическом исследовании: отрицательное окрашивание HER2 – 0. Сверхэкспрессия негативна.

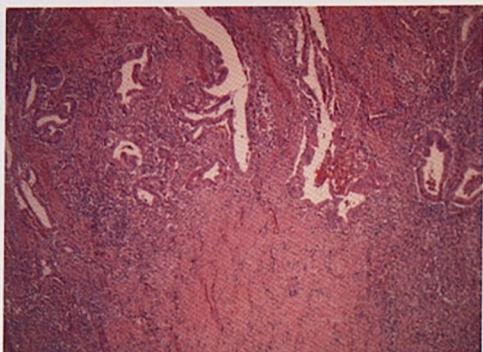


Рис. 16. Умеренно дифференцированная тубулярная аденокарцинома (20x, окраска гематоксилин-эозин)

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема дифференциальной диагностики изъязвленных подслизистых образований и опухолей эпителиального происхождения действительно существует, о чём свидетельствует проведенный нами анализ мировой литературы. В статьях японских и корейских специалистов описывается редкое явление – аденокарцинома желудка, симулирующая подслизистое новообразование стенки желудка (*submucosal tumor-like gastric carcinoma*, или *SMT-like carcinoma*) [4]. По визуальным характеристикам – полушаровидная форма опухоли, четко очерченные границы, неизмененная, часто подвижная слизистая над новообразованием (но обычно всё же присутствует небольшой участок депрессии в центре, либо – эрозия, реже – изъязвление) – аденокарциному с таким типом роста легко принять за лейомиому или изъязвившуюся гастроинтестинальную стромальную опухоль желудка. Сообщается об обнаружении подобной патологии в 0,1–0,63% случаев среди общего числа удаленных аденокарцином желудка [5, 6]. При этом около 30% таких новообразований не удается верифицировать на дооперационном этапе [13].

Вопрос патогенеза подобной формы злокачественной опухоли остается дискутабельным. В зарубежной литературе предлагается несколько возможных механизмов развития аденокарциномы в подслизистом слое стенки желудка и перечислен целый ряд факторов, способствующих именно локальному подслизистому росту опухоли на всех этапах канцерогенеза. Наиболее убедительным представляется механизм развития подобных опухолей из гетеротопных желёз слизистой оболочки желудка, располагающихся в подслизистом слое (*heterotopic submucosal gastric gland*, или *HSG*). К факторам, предрасполагающим к возникновению таких форм роста опухоли, относят имеющееся истончение мышечной пластины слизистой, выраженную пролиферацию лимфоретикулярной и интерстициальной соединительной ткани в подслизистом слое [6, 12, 14].

В 2011 году KimDH с соавт. описал 2 случая раннего рака желудка, доказанным источником развития которых стал именно *HSG* [7]. Гетеротопные желёзы желудка обнаруживаются в подслизистом слое в среднем в 3%–20,1% (согласно патоморфологическому анализу резецированных образцов), аулисс-мультицентричным ростом рака желудка – в 28,6% случаев [7, 8, 9]. Это явление встречается исключительно среди людей старших возрастных групп, как правило старше 60 лет, и не описано ни одного случая локализации желез желудка в подслизистом слое у лиц моложе 20 лет [9, 10].

Этот факт подтверждает приобретенный характер подобных изменений стенки желудка. Причина миграции желез до конца не выяснена, но в качестве основной называется хроническое воспаление слизистой оболочки с формированием эрозий и язв на её поверхности [11]. В ходе нарушенного репаративного процесса осуществляется пролапс, а затем и полное погружение гипертрофированных желудочных желез в подслизистый слой [8]. Согласно последним данным, гетеротопию желудочных желез следует рассматривать скорее в качестве маркёра нарушения процессов репарации, нежели предопухолевого изменения слизистой оболочки желудка [7].

В литературе неоднократно упоминается об отсутствии данных о прогнозе течения аденокарцином, симулирующих подслизистые образования, ввиду их редкой встречаемости [14], но высказываются предположения о том, что агрессивность их течения и риск метастазирования могут быть выше, чем у обычных аденокарцином [13].

ВЫВОДЫ

С целью улучшить дооперационную диагностику и предотвратить ошибки, подобные тем, которые мы допустили в представленных клинических случаях, мы считаем необходимым добиваться гистологической верификации опухолевого процесса при выявлении изъязвленных подслизистых новообразований. Для этого может быть применена ступенчатая щипцовая биопсия, а при наличии технической возможности – тонкоигольная аспирационная биопсия под ЭУС-контролем. Мы не применяем последний из указанных методов в рутинной практике для верификации всех диагностируемых нами подслизистых образований, однако в случае изъязвленных форм считаем необходимым его использовать. Именно метод пункционной биопсии под ЭУС-контролем рекомендуется в статьях японских коллег в качестве эффективного способа дифференциальной диагностики изъязвленных подслизистых образований и аденокарцином с подслизистым типом роста [4, 13, 15].

ЛИТЕРАТУРА

1. Graadt van Roggen JF, van Velthuysen MLF et al. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol* 2001;54:96-102
2. Stanley R, Hamilton, Lauri A. *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*; World Health Organization Classification of Tumours, IARC Press Lyon, 2000
3. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51-58,
4. Byung-Chul Yu, Woon-Kee Lee Two cases of mucinous adenocarcinoma of the stomach mistaken as submucosal tumor. *J Korean Surg Soc* 2013;84:118-122
5. Nishino T, Mitsunaga A, Nakao K, Haruki K et al. Clinicopathological aspects and endoscopic appearance of mucinous adenocarcinoma of stomach. 1990; 36:213-7 (in Japanese)
6. Fukuyama T, Hiraoka T, Hachiya T, Komibuchi T. Endoscopical studies of gastric cancers showing features of a submucosal tumor. 1988;8:158-70 (in Japanese).
7. Kim DH, Kim KM, Oh SJ, Oh JA, Choi MG. Early gastric cancer arising from heterotopic gastric mucosa in the gastric submucosa. *J Korean Surg Soc* 2011; 80 Suppl 1:S6-S11
8. Yamagiwa H, Matsuzaki O, Ishihara A, Yohimura H. Heterotopic gastric glands in the submucosa of the stomach. *Acta Pathol Jpn* 1979;29: 347-50
9. mucosal gland. *Anticancer Res* 1999; 19(3B): 2381-5
10. Litter ER, Gleibermann E. *Gastriccysticopolyposa*. *Cancer* 1972;29:205-9
11. Iwanaga T, Koyama H, Takahashi Y, Taniguchi H. *Diffuse submucosal cysts and carcinoma of the stomach*. *Cancer* 1975;36:606-14
12. 12-Ikeguchi M, Yonekawa M, Ota M, Sumi K, Makino M. *Role of the aminamuscularis mucosae on submucosal invasion of gastric cancer*. 1989;31: 2440-4 (in Japanese).
13. Nobusuke O, Osamu T, Masayuki U. *A Case of advanced gastric cancer resembling submuosal tumor of the stomach*; *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27(6) 423-426
14. Kazuhito Funai. *Gastric carcinoma resembling submucosal tumor*; *J Gastric Cancer*, 1999
15. Teraishi F, Uno F, Kagawa T, Gouchi A. *Advanced gastric adenocarcinoma mimicking a submucosal tumor*. *Endoscopy* 2007;39 Suppl 1:E191-2

КОНТАКТЫ

Ольга Владимировна Белова – врач-эндоскопист
НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия