

Эндоскопическое ультразвуковое исследование в диагностике гастроинтестинальных стромальных опухолей

Э.А. Годжелло, Н.А. Булганина, М.В. Хрусталева

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Российской академии медицинских наук, Москва, Россия

Статья посвящена эндосонографической диагностике гастроинтестинальных стромальных опухолей. По данным эндоУЗИ у 27 из 130 пациентов было предположено наличие злокачественной стромальной опухоли. Изложены результаты тонкоигольной пункции под контролем эндосонографии. Оперированы 20 из 27 пациентов, у всех получена гистологическая, у 10 – иммуногистохимическая верификация диагноза. Обсуждены возможности и ограничения эндосонографии в дифференциальной диагностике гастроинтестинальных стромальных опухолей.

ВВЕДЕНИЕ

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (gastrointestinal stromal tumors – GIST) – редкие новообразования (1–2% от всех опухолей желудочно-кишечного тракта), но самые распространенные опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), происходящие из мезенхимальных клеток [1, 32].

Диагностика и лечение таких опухолей является непростой как тактически, так и технически. С помощью эндосонографии можно дифференцировать интрамуральные и экстраорганные образования, получить дополнительную информацию о новообразованиях стенки желудочно-кишечного тракта, а также новообразованиях грудной и брюшной полостей. Тонкоигольная пункция в ряде случаев позволяет получить материал для гистологического исследования, а при его достаточности возможно выполнение иммуногистохимического исследования. Таким образом, появляются дополнительные возможности предоперационной диагностики гастроинтестинальных стромальных опухолей.

Термин GIST (Gastrointestinal Stromal Tumor) впервые был предложен М. Mazur и Н. Clark в 1983 г. [19] для описания гастроинтестинальных неэпителиальных опухолей, которые отличаются по своим иммуногистохимическим и ультраструктурным характеристикам от опухолей с истинной нейрогенной и гладкомышечной дифференцировкой. В русскоязычной литературе наряду с ним получила распространение аббревиатура ГИСО (гастроинтестинальная стромальная опухоль). Раньше эти новообразования описывались как лейомиомы, лейомиосаркомы или лейомиобластомы, однако благодаря иммуногистохимическим исследо-

ваниям была показана их особая природа. В настоящее время GIST является нозологической единицей, входящей в Международную классификацию опухолей [10].

GIST – это мезенхимальные опухоли ЖКТ, состоящие из веретенообразных или эпителиоидных клеток. При иммуногистохимическом определении в 90–95% наблюдений они дают положительную реакцию на с-kit-протеин (CD-117), CD-34 и не имеют маркеров мышечных или шванновских клеток [29]. Для лейомиосарком характерно отсутствие перечисленных маркеров и положительная реакция на десмин. С-kit-протеин является продуктом экспрессии с-kit-протоонкогена, расположенного на хромосоме 4q11-21. Это трансмембранный белок, имеющийся в норме в мастоцитах, меланоцитах, клетках Лейдига, сперматогониях, гемопоэтических стволовых клетках и в клетках Кахала (Kajal) [7]. Предполагают, что GIST происходят из предшественников интерстициальных клеток Кахала – водителей ритма ЖКТ, располагающихся в кишечной стенке и контролирующей автономную моторику кишечника. Эта гипотеза основана на ультраструктурном и фенотипическом сходстве клеток Кахала и GIST. Оба типа клеток экспрессируют с-kit-протеин и CD-34 [13, 17].

Положительная реакция на с-kit-протеин подтверждает диагноз. Однако не все с-kit-позитивные опухоли являются GIST. Этот белок экспрессируется такими опухолями, как рабдомиосаркома, ангиосаркома, гранулоцитарная саркома, синовиальная саркома, саркома Юинга, анапластическая крупноклеточная лимфома, глиома, герминома, семинома, меланома, нейробластома, мелкоклеточный рак легкого, рак

яичников. CD-117 также выявляется в клетках при остром миелолейкозе, фиброматозе и мастоцитозе [8, 20]. Отрицательная реакция еще не означает автоматического исключения диагноза GIST. Примерно 5% GIST дают отрицательную или слабopоложительную реакцию на c-kit-протеин [15, 30]. В сложных случаях для подтверждения диагноза необходимо провести молекулярно-генетический анализ.

Считается, что злокачественный потенциал опухоли GIST непредсказуем. Следует отметить, что около 30% GIST имеют клинически злокачественное течение с развитием отдаленных метастазов в печень, легкие и кости. Примерно 70% опухолей возникают в желудке, 20% – в тонкой кишке и 10% – в других отделах ЖКТ (пищевод, прямая и ободочная кишка, червеобразный отросток, желчный пузырь) и крайне редко могут развиваться в сальнике, брюшине, брюшной полости либо забрюшинном пространстве [23].

Диагностика GIST базируется на данных клеточной морфологии, радиологических исследованиях и клинической картине. Клинически опухоли характеризуются бессимптомным течением, особенно на ранних стадиях. Симптомы могут появляться по мере роста опухоли и определяются локализацией и размером опухоли. Большинство опухолей размером меньше 2 см бессимптомны и выявляются случайно при обследовании по другому поводу. Опухоли желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишки чаще манифестируют кровотечениями различной интенсивности, а опухоли пищевода и толстой кишки чаще проявляются дисфагией и признаками непроходимости [11]. Это объясняет тот факт, что по статистике средний размер опухоли на момент выявления равен 8 см [17].

Визуализация опухоли имеет большое значение для оценки ее локализации и вида. Рентгенография целесообразна только при больших опухолях, смещающих соседние структуры. При трансабдоминальном УЗИ опухоли обычно выявляются как гомогенные гипоэхогенные образования, прилежащие к просвету органов ЖКТ. Может определяться различная степень гетерогенности опухоли, соответствующая некротическим или кистозным изменениям в ней. Для оценки размеров, локализации, степени инвазии и метастазирования весьма информативна компьютерная томография (КТ). Небольшие опухоли определяются как однородные, четко очерченные интрамуральные образования. Большие опухоли нередко представлены гетерогенным массивом с неоднородной центральной зоной неправильной формы, соответствующей некрозу и образованию полостей, и с усиленной периферической областью, соответствующей живой ткани опухоли. Опухоли обычно четко очерчены, однако инвазия в соседние органы и наличие метастазов заставляют подозревать их злокачественный характер. КТ очень

информативна для обнаружения метастазов. Метастазирование в лимфоузлы для GIST нехарактерно, диссеминация обычно проявляется метастазами в печень либо перитонеальным саркоматозом. При локализации опухоли в прямой кишке возможно поражение легких. В связи с редкостью поражения лимфоузлов метастазы в них при большой опухоли брюшной полости позволяют скорее заподозрить лимфому или рак, но не GIST [5, 12]. МРТ, обычно не дает дополнительной информации по сравнению с КТ, за исключением случаев локализации опухоли в аноректальной зоне в связи с возможностью мультипланарной реконструкции [16]. Функциональная визуализация может быть более точной, чем анатомическая, при исследовании образований, подозрительных на метастазы, и оценке реакции на лечение. Отличным методом для этого является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с использованием фтордезоксиглюкозы [16].

Эндоскопическое исследование позволяет точно оценить размеры, локализацию опухоли, степень изъязвления слизистой оболочки, выявить источник кровотечения и провести соответствующие мероприятия по его профилактике или остановке. ЭндоУЗИ позволяет установить степень инвазии опухоли и выполнить прицельную тонкоигольную биопсию, которая при доступности иммуногистохимических тестов на CD-117, CD-34, S-100 и SMA (гладкомышечный актин) может способствовать установлению диагноза до операции. Другие виды эндоскопической биопсии представляют опасность из-за риска развития профузного кровотечения из опухоли [32].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С ноября 2005 г. по февраль 2012 г. в ФГБУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» РАМН эндосонография была выполнена 130 пациентам в возрасте от 17 до 86 лет с предварительным диагнозом – подслизистое образование верхних органов пищеварительного тракта. Мужчин было 58, женщин – 72. Эндосонография выполнялась для определения взаиморасположения образования и стенки полого органа (внутристеночное или экстраорганоное), слоя, в котором локализовалась опухоль и из которого она предположительно происходила, структуры, границ, размеров и анатомо-топографических особенностей расположения новообразования.

АППАРАТУРА И ИНСТРУМЕНТЫ

Эндоскопические ультразвуковые исследования выполняли с помощью трех эндосонографических систем.

1. Видеоэндоскопическая система фирмы Fujinon серии 2200 с эхоэндоскопом EG 250US (Fujinon,

Япония). На дистальном конце эхоэндоскопа располагается ультразвуковой электронный конвексный датчик с частотой 7,5 МГц. Система ультразвуковой диагностики Nemio модель SSA-550A (Toshiba, Япония) смонтирована на отдельной стойке.

2. Видеоэндоскопическая система фирмы Olympus EUS EXERA EU-M60 с эхоэндоскопом GF-UM160 (Olympus, Япония), на дистальном конце которого располагается ультразвуковой механический радиальный датчик с возможностью изменять частоты сканирования от 5 до 20 МГц.

3. Видеоэндоскопическая система фирмы Pentax с эхоэндоскопами EG-3870UTK с электронным конвексным датчиком и EG-3670URK с электронной радиальной матрицей (Pentax, Япония). У обеих моделей имеется возможность переключения акустических частот от 5 до 10 МГц. Система ультразвуковой диагностики Hitachi модель HI Vision 900 (Hitachi, Япония) смонтирована на отдельной стойке.

Для тонкоигльной пункции (ТИП) под эндосонографическим контролем (ЭУС-ТИП) использовали аспирационные пункционные иглы фирмы Cook (США) диаметром 19G.

В подавляющем большинстве случаев эндоУЗИ проводили под внутривенной седацией. При планировании выполнения ЭУС-ТИП исследовались показатели свертывающей системы крови. ЭУС-ТИП выполнялись только госпитализированным пациентам.

Продвижение эндоскопа к зоне-«мишени» осуществляли под визуальным контролем без дополнительного осмотра и ультразвукового сканирования органов, находящихся на пути следования. Электронные датчики позволяли визуализировать кровоток путем цветового и энергетического доплера, что улучшало и облегчало дифференцировку трубчатых структур.

ХАРАКТЕРИСТИКИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИЗОБРАЖЕНИЯ

При эндосонографии с частотой от 5 до 20 МГц неизменная стенка пищевода, желудка, двенадцатиперстной и толстой кишки лоцировалась как пяти-слойная структура. Иногда удавалось различить еще один тонкий дополнительный гиперэхогенный слой, как бы разделяющий мышечный на две части: внутреннюю и наружную.

При получении ультразвукового изображения зоны-«мишени» оценивали слои стенки органа, размер образования, эхогенность, однородность структуры и т.д. Оценивали возможность выполнения ЭУС-ТИП (достаточные размеры, отсутствие сосудистых струк-

тур на пути предполагаемого следования иглы и в структуре образования). Сканировали зоны возможного метастазирования.

ЭУС-ТИП выполняли в соответствии с общепринятой методикой. В нашей работе у части пациентов ЭУС-ТИП была выполнена непосредственно во время диагностического эндоУЗИ при использовании конвексного датчика.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОУЗИ И ЭУС-ТИП

Из 130 пациентов при эндосонографии у 27 было предположено наличие злокачественной стромальной опухоли. Из них у 8 в других лечебных учреждениях была выполнена биопсия, однако элементов опухоли выявлено не было. Новообразований преимущественно локализовались в желудке (21), реже в пищеводе (4) и двенадцатиперстной кишке (3).

Для предположительного установления природы опухоли мы руководствовались эндосонографическими критериями, которые могут помочь дифференцировать злокачественные и доброкачественные подслизистые образования [3, 6, 28, 36]. Так, размер более 3 см, неоднородная структура, неровный и/или нечеткий наружный контур, кистозные полости (очаги деструкции) свидетельствуют в пользу злокачественного характера поражения. Однако ни один из признаков не является достоверно надежным и абсолютным критерием. Злокачественный характер образования более вероятен при наличии трех или четырех критериев. L. Palazzo et al. [26] считают наиболее важными три критерия – нечеткий наружный контур, кистозные очаги и измененные лимфоузлы. Если присутствуют два признака из трех, то предсказательный диагноз злокачественности опухоли достигает 100% [6, 27].

При эндосонографии у 25 пациентов визуализированы гипоехогенные объемные образования неоднородной, а у 2 пациентов – однородной структуры, имеющие связь со стенкой полого органа. Размер образований составил от 1,5 см до 16 см и сдавливал просвет органа до щелевидного (в среднем 5,6 см). У всех 27 пациентов образования исходили или были связаны с мышечным слоем органа, в одном наблюдении образование прорастало подслизистый слой и в одного пациента отмечено проникновение в мышечную пластинку слизистого слоя. В одном случае наблюдалось нарушение наружного контура желудка и признаки прорастания опухоли в печень. Лимфоузлы выявлены у двух пациентов. По данным литературы, GIST располагаются в мышечной пластинке слизистого слоя и в мышечном слое. Однако такую же локализацию имеют и многие другие опухоли (лейомиомы, лейомиосаркомы, шванномы и т.д.) [9, 34].

ЭУС-ТИП используется для диагностики характера подслизистых опухолей. Несмотря на то, что материал, полученный при тонкоигольной биопсии стромальных опухолей маленького объема, он обеспечивает возможность проведения иммуногистохимического исследования, важного для диагностики GIST. Точность оценки CD-117, CD-34, мышечного актина и S-протеина составляет 96%, 100%, 100% и 91% соответственно [4, 14].

Тонкоигольная аспирационная пункция под контролем эндосонографии была выполнена 15 из 27 пациентов. Наименьший диаметр пунктируемой опухоли составлял 2,5 см. У одного пациента пункция не удалась из-за выраженной плотности опухоли, у трех — получен неадекватный материал (кровь, фибрин), у остальных 11 пациентов материал был достаточен для гистологического исследования, при котором были выявлены фрагменты опухоли состоящей из клеток вытянутой формы с отдельными структурами эпителиоидного типа (рис. 1 а, б, рис. 2). Кроме этого, у двух пациентов удалось выполнить иммуногистохимическое исследование, но из-за небольшого количества полученной ткани диагноз оставался предположительным.

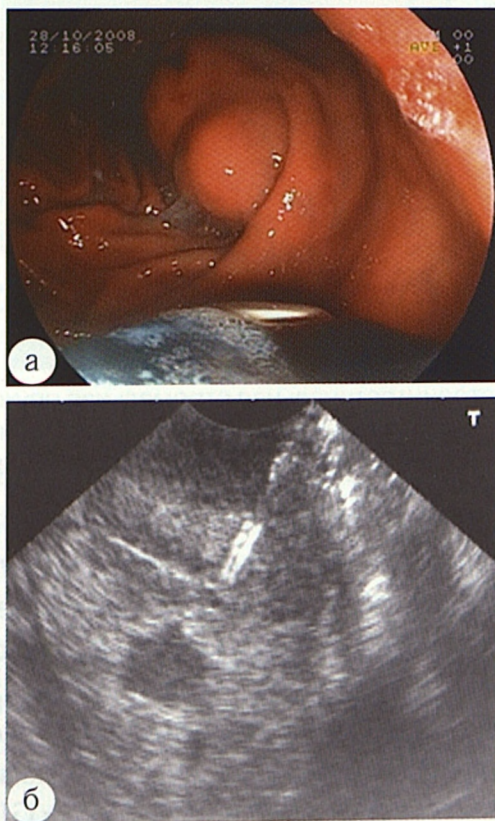


Рис. 1 а, б. Эндоскопическая (а) и эндосонографическая (б) картины гастроинтестинальной стромальной опухоли желудка, ЭУС-ТИП. TU — опухоль; 1 — дистальный конец иглы

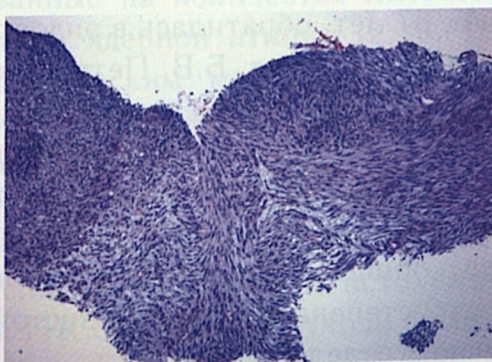


Рис. 2. Пунктат ГИСО, полученный при ЭУС-ТИП иглой 19G

Из 27 были оперированы 20 пациентов. При гистологическом исследовании операционного материала у одного пациента была верифицирована лейомиосаркома, у двух — лейомиомы пищевода и желудка (ложноположительный результат ЭУС). У 17 пациентов предположение о наличии гастроинтестинальной стромальной опухоли было морфологически подтверждено, причем у 10 пациентов дополнено иммуногистохимическим исследованием материала.

Кроме этого, у одного пациента с предоперационным диагнозом лейомиома пищевода, установленным по данным эндосонографии, при гистологическом исследовании операционного материала диагностирована гастроинтестинальная стромальная опухоль (ложноотрицательный результат). В этом случае иммуногистохимическое исследование не проводили.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Больная Ж., 24 лет, была госпитализирована в один из стационаров г. Москвы с признаками желудочно-кишечного кровотечения. После выписки она обратилась в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН для дообследования. Выявлена анемия с уровнем гемоглобина 57 г/л. По данным УЗИ брюшной полости патологии не выявлено. При рентгенологическом исследовании в антральном отделе желудка определялся округлый дефект наполнения диаметром 5,5 см с ровными контурами. Заключение: лейомиома?

При ЭГДС в антральном отделе желудка по передней стенке ближе к большой кривизне определяется образование округлой формы с гладкой поверхностью, покрытое в основном неизменной слизистой оболочкой. На вершине имеется участок диаметром 1–1,5 см с рыхлой поверхностью синюшно-багровой окраски (рис. 3а). Слизистая оболочка свободно смещается над образованием, но образование не смещается относительно стенки желудка, плотное по консистенции.

При ЭУС: образование пониженной эхогенности, неоднородной структуры с множественными гипоэхогенными, нечетко очерченными очагами. Размеры образования 4,5х5 см, контуры четкие. Образование связано с мышечным слоем желудка (рис. 3 б).

Выполнена ЭУС-ТИП. Заключение: подслизистое образование желудка, связанное с мышечным слоем (ГИСТ, лейомиома). При ЭУС-ТИП клеток опухоли получено не было. Больная оперирована — выполнена резекция желудка. Заключение послеоперационного морфологического исследования макропрепарата: лейомиома желудка.

Результат ЭУС в данном случае оказался ложноположительный.

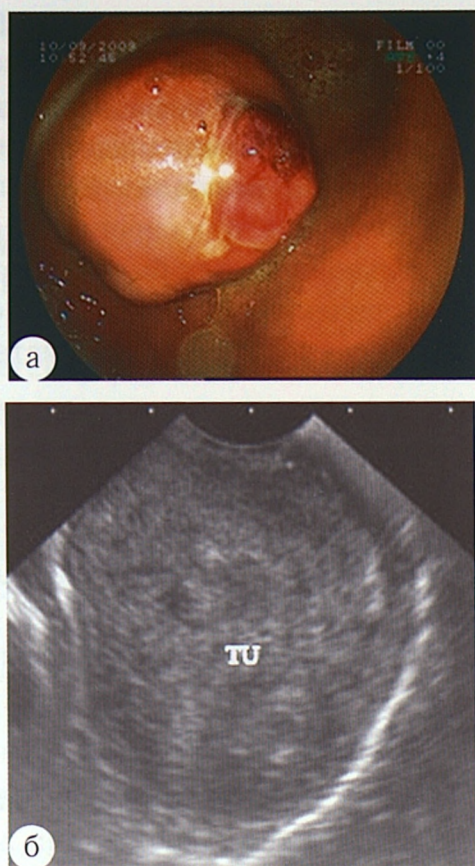


Рис. 3 а, б. Лейомиома желудка – эндоскопическая (а) и эндосонографическая (б) картины. TU – опухоль

Пациент А., 69 лет, находился на лечении в отделении хирургии печени и желчных путей РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН. При рентгенологическом исследовании в зоне пищеводно-желудочного перехода выявлен дефект наполнения с гладким контуром.

При ЭГДС на расстоянии 37 см от резцов по правой стенке пищевода определяется образование правильной округлой формы с уплощенной вершиной, в основании диаметр 1 см, высота 0,5–0,7 см. На вершине образования поверхностное изъязвление неправильной формы, имеется также участок с фиксированным фибрином после предшествующей биопсии (рис. 4 а). В основании образования неизменная слизистая оболочка. При инструментальной пальпации образование смещается вместе со стенкой, плотно-эластичной консистенции.

При ЭУС: новообразование гипоехогенной однородной структуры с неровными, нечеткими границами размером 0,5х1 см, исходящее из мышечной пластинки слизистого слоя пищевода. Над новообразованием слизистая оболочка не прослеживается, имеется только слой-граница двух сред. Подслизистый и мышечный слои сохранены. Толщина стенки в области образования – 10,5 мм (рис. 4 б).

Заключение: подслизистое новообразование пищевода, исходящее из мышечной пластинки слизистой оболочки (возможно, лейомиома).

Выполнено хирургическое удаление опухоли пищевода, эзофагофундранфия. Опухоль располагалась интрамурально, диаметром 1,5 см, мягко-эластичной консистенции, подвижная.

Гистологическое исследование операционного материала: пучки веретенообразных клеток с вытянутыми и округлыми ядрами. Наблюдается плотное расположение клеточных элементов, участки с признаками ядерного полиморфизма, наличием митозов. На поверхности опухоль сращена с многослойным плоским эпителием, изъязвлена. *Заключение: ГИСТ пищевода.*

Результат ЭУС в данном случае оказался ложноотрицательный.

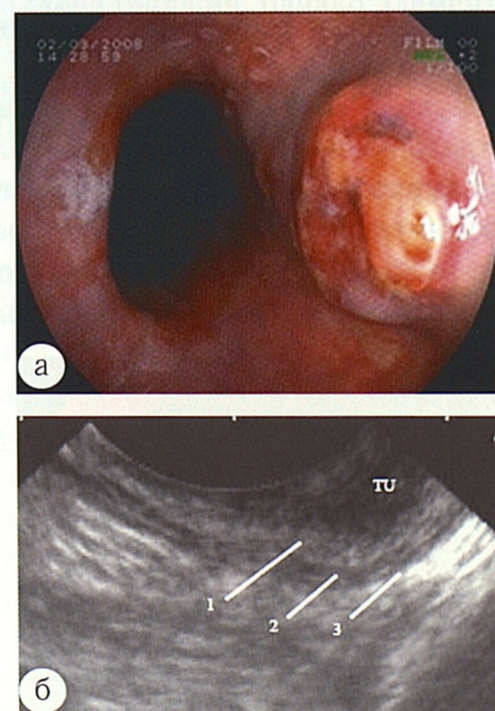


Рис. 4 а, б. Гастроинтестинальная стромальная опухоль пищевода – эндоскопическая (а) и эндосонографическая (б) картины. TU – опухоль, 3 – подслизистый слой, 4 – мышечный слой, 5 – наружный слой

Таким образом, при эндосонографии были получены 3 ошибочных диагноза в отношении злокачественной природы опухоли (два – ложноположительных и один – ложноотрицательный). Одно несовпадение данных эндосонографии с результатом гистологического исследования операционного материала касались морфологии опухоли, а не ее злокачественности (данные ЭУС – GIST, данные гистологического исследования – лейомиосаркома). В отношении глубины инвазии ошибок не было.

Пациентка А., 67 лет, обратилась в эндоскопическое отделение РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН для уточнения диагноза и определения тактики лечения. При предварительном обследовании по данным УЗИ имеются увеличены паракавазные лимфоузлы до 10–14 мм (лимфаденопатия?). При ранее выполненной эндоскопической биопсии установлена дисплазия желез 2 степени в толще слизистой оболочки субкардиального отдела желудка.

ЭГДС: в субкардии по задней стенке ближе к малой кривизне определяется экзофитное образование с бугристой поверхностью размером 30х40 мм. Слизистая оболочка над новообразованием несколько утолщена, рыхлая, но при инструментальной пальпации приподнимается.

При ЭУС: в мышечном слое стенки желудка лоцируется новообразование гипэхогенной неоднородной структуры (рис. 5), состоящее из нескольких долей, тесно прилежащих друг к другу – общий размер 25х30 мм. В центре некоторых долей выделяются гипэхогенные зоны с неровными контурами (очаги некроза?). В основании новообразования стенка желудка утолщена за счет слизистого слоя. Слои четко не дифференцируются.

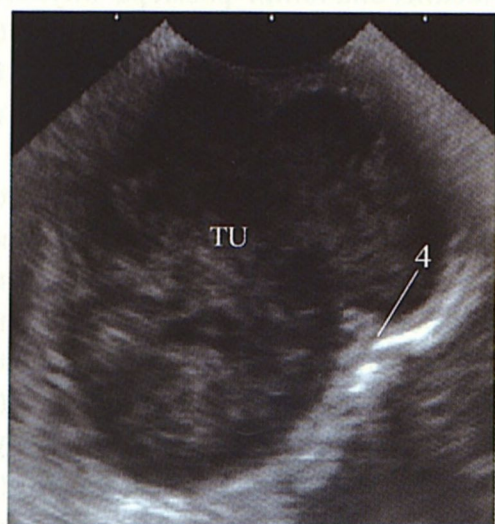


Рис. 5. Лейомиобластома желудка. TU – опухоль с очагом деструкции; 4 – мышечный слой

Заключение: подслизистое новообразование желудка расположенное в мышечном слое (возможно, ГИСТ, лейомиосаркома).

Операция: клиновидная резекция желудка. Данные морфологического исследования макропрепарата: мезенхимальная опухоль лейомиобластома. Имеется некоторый полиморфизм ядер, многочисленные фигуры митоза.

Для определения злокачественности гладкомышечных опухолей используются гистологические критерии, основанные на количестве митозов, обильной клеточности и ядерной атипии [2, 8, 18, 22]. Иммуногистохимическим маркером степени злокачественности GIST является индекс экспрессии (еще его называют индекс пролиферации) Ki-67, который возрастает выше 10% в опухолях высокого риска [2, 33]. В наших наблюдениях у 4 из 10 пациентов с подтвержденными при иммуногистохимическом исследовании ГИСО размеры опухоли были в пределах 20–50 мм. Из них у двух индекс экспрессии был мень-

ше 10, а у двух – выше. У других шести пациентов размеры новообразования были более 50 мм. У четырех – индекс экспрессии был выше 10, а у остальных – ниже. Это демонстрирует общую тенденцию: с увеличением размера новообразования возрастает риск злокачественности.

Однако в нашей практике встречались пациенты, у которых размер образования не определял злокачественный характер опухоли. Например, у одного пациента по ЭУС-картине размер образования был 60 мм при индексе экспрессии – 40%. У второго пациента имелось образование диаметром 160 мм и индексом экспрессии 5%. При этом эндосонографическая картина образований характеризовалась гипэхогенной неоднородной структурой с кистозными полостями – очагами некроза (в первом случае – один участок пониженной эхогенности с неровными четкими краями размером 10х10мм (рис. 6); в другом (рис. 7) – мно-

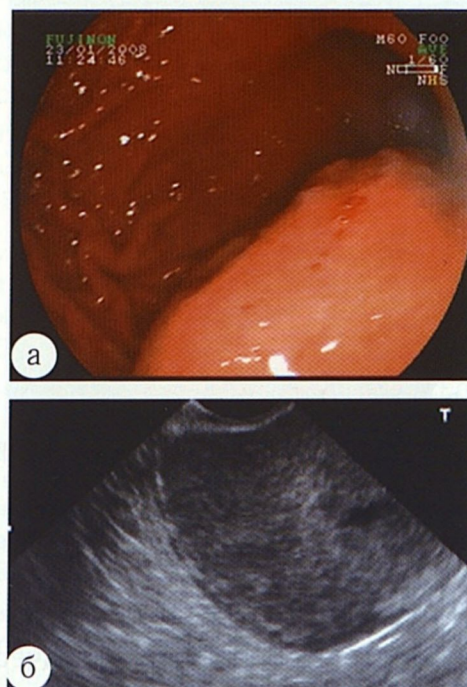


Рис. 6 а, б. Эндоскопическая (а) и эндосонографическая (б) картины ГИСО желудка с высоким риском злокачественности (Ki-67=40%)

жественные кистозные очаги неправильной формы с четкими контурами размерами от 5–25 мм).

После оперативного вмешательства у одного из 20 пациентов установлен рецидив опухоли. Было выполнено повторное хирургическое лечение с последующей таргетной терапией препаратом Гливек.

Дальнейшая тактика ведения пациентов зависит от результатов дополнительных методов диагностики, ЭУС, данных гистологического и иммуногистохимического исследований. Так, после удаления образования с высоким риском злокачественности рекомендуется КТ органов брюшной полости не реже 1 раза в 4–6 месяцев, а при низком риске – КТ один раз в 6–12 месяцев.

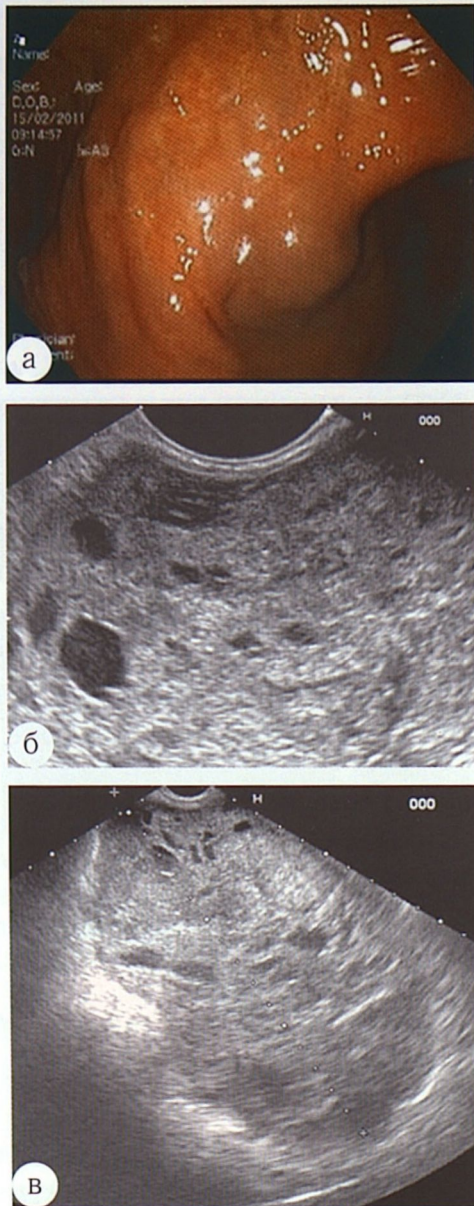


Рис. 7 а, б, в. Эндоскопическая (а) и эндосонографические (б, в) картины ГИСО желудка с низкой вероятностью злокачественности (Ki-67=5%)

ОБСУЖДЕНИЕ

GIST считаются потенциально злокачественными опухолями, поэтому очень важно своевременно определить тактику лечения этих пациентов. Исследователями была предложена шкала злокачественности, в которую входят 5 признаков: размер ≥ 3 см, нодулярная структура, изъязвления, неомогенная структура, анэхогенные зоны. Согласно этой шкале, при наличии 3 признаков опухоль считается злокачественной и рекомендуется оперативное лечение. Если имеются 2 признака – опухоль «пограничная» по риску злокачественности – требуется ЭУС-ТИП. При наличии только 1 признака – опухоль доброкачественная и рекомендуется динамическое наблюдение. Диагностическая точность шкалы – 87,5% [35].

Соответственно рекомендациям японского комитета по изучению GIST (2005) при размерах опухоли менее 20 мм необходимо динамическое наблюдение не реже одного раза в 6 месяцев. Стандарт ведения пациентов включает эндосонографию и последующее динамиче-

ское наблюдение. При увеличении опухоли в размерах пациентам выполняется оперативное вмешательство. При размерах от 20 до 50 мм показано КТ, эндоУЗИ или ЭУС-ТИП. Если признаков злокачественности не выявлено, то продолжается динамическое наблюдение с выполнением исследований 1–2 раза в год. Если при этих исследованиях выявляются признаки злокачественного роста, то показано хирургическое лечение. При опухолях больших размеров (более 50 мм) в связи с высокой вероятностью злокачественности показано хирургическое лечение.

В настоящее время злокачественность GIST и прогноз определяются размерами опухоли, стадией, гистологическим типом, объемом некрозов, клеточностью, ядерным плеоморфизмом и митотической активностью. Прогностические значения размера опухоли и митотического индекса рассмотрены в Консенсусе по классификации риска (Consensus risk classification, 2002). Количество митозов в опухоли определяется на 50 полей зрения при большом увеличении (в 400 раз). В зависимости от вероятности рецидива и диссеминации GIST делят на опухоли с очень низким, низким, промежуточным и высоким рисками. Опухолями с очень низким риском считаются образования меньше 20 мм, имеющие менее 5 митозов на 50 полей зрения. Низким риском считается при размерах опухоли от 20 до 50 мм и количестве митозов меньше 5. Промежуточный риск предполагает опухоль меньше 50 мм и 6–10 митозов или опухоль 50–100 мм с количеством митозов меньше 5. Высокий риск определяется, когда опухоль больше 50 мм, а митозов больше 5, опухоль больше 100 мм при любом числе митозов или опухоль любого размера при количестве митозов больше 10 [8].

Размер опухоли можно точно определить при эндоУЗИ. Количество митозов в опухоли до операции можно подсчитать только при получении достаточного количества материала при ЭУС-ТИП. Достоверное заключение о злокачественности опухоли на основании количества митозов можно получить только после исследования больших фрагментов опухоли (как правило, после операции), поскольку распределение участков митотической активности в ней может быть неравномерным.

В крупное исследование по эпидемиологии ГИСО в период с 1993 по 2000 гг. учеными были включены отчеты 4 госпиталей Швеции [25]. Проведен анализ выживаемости с учетом следующих факторов: размер опухоли, степень клеточного плеоморфизма, митотический индекс, индекс пролиферации Ki-67. Отмечено, что размер новообразования и индекс пролиферации являются наиболее важными в прогнозе. У пациентов с низким, крайне низким и промежуточным риском рецидива общая выживаемость практиче-

ски не отличалась от общей популяции. Увеличение опухоли на каждый 10 мм увеличивало риск смерти на 5%. Прогрессирование заболевания включало метастазы в печени и по брюшине, у 2 пациентов были выявлены метастазы в костях и только у 1 – метастазы в легких. Прогноз был несколько хуже для пациентов с GIST тонкой кишки. Было отмечено, что почти у половины пациентов опухоли можно считать злокачественными.

Аналогичное исследование, включающее 30-летний период (с 1974 по 2003 гг.), выполнено в Норвегии с включением 141 пациента с мезенхимальными опухолями (31). Иммуногистохимическое исследование с CD-117 было основным для подтверждения диагноза. Смертность у пациентов с митотическим индексом более 5 была в 4 раза выше, чем в группе с митотическим индексом от 2 до 5. В отличие от других исследований митотический индекс явился наиболее прогностически значимым, а размер опухоли имел меньшее влияние. По данным других авторов, выживаемость была связана с локализацией опухоли: пациенты с поражением пищевода и желудка жили дольше, чем больные с опухолями тонкой кишки [29]. Исследование М. Miettinen и J. Lasota [21] показало, что менее 1% больных с опухолями очень низкого, низкого и промежуточного риска и 80% больных с опухолями высокого риска умирают от осложнений, связанных с GIST. Наряду с этим получены сведения о пациентах с опухолями размером меньше 50 мм проживших в 2 раза дольше пациентов с опухолями размером больше 50 мм независимо от других обстоятельств [24].

Оценка риска рецидива, основанная на митотическом индексе, размере опухоли и локализации патологического очага, может помочь при выборе стандарта ведения. У пациентов с высоким риском рецидив, как правило, развивается в течение 2–3 лет, тогда как у пациентов с низким риском рецидив может развиваться позже. Считается, что пациенты с промежуточным и высоким риском рецидива должны подвергаться рутинному контролю с выполнением КТ каждые 3–4 месяца в течение 3 лет, затем каждые 6 месяцев на протяжении 5 лет и далее – ежегодно. При опухолях с низким риском контрольное обследование осуществляется с помощью КТ каждые 6 месяцев на протяжении 5 лет. Пациенты с очень низким риском рецидива, вероятно, не нуждаются в динамическом наблюдении, хотя необходимо осознавать, что риск не равен нулю.

Наш опыт показывает, что эндосонография позволяет с высокой точностью диагностировать связь новообразования со стенкой органа, слой, из которого исходит опухоль, уточнить степень инвазии, а также состояние лимфатических узлов и прилежащих

анатомических структур. Но эти данные не заменяют необходимость морфологического исследования новообразования. Дифференциальная диагностика мезенхимальных опухолей остается сложной и при получении «столбиков ткани» с помощью тонкоигольной пункции. Достоверная диагностика этих опухолей возможна только с помощью иммуногистохимического исследования. Эндосонография может играть важную роль в динамическом наблюдении пациентов с небольшими стромальными новообразованиями, а полученная информация – помогать в определении дальнейшей тактики и стратегии ведения пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анурова О.А., Снигур П.В., Филиппова Н.А., Сельчук В.Ю. Морфологическая характеристика стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. *Арх пат* 2006; 1: 68: 10–13.
2. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (диагностика, лечение). Практические рекомендации. // Под редакцией проф. И.В. Поддубной. – М.: Медиа Медика, 2008. – 56 с.: ил.
3. Al-Haddad M., Wallace M.B. Molecules and markers for endosonographers: what do we need to know and measure? // *Endoscopy* 2006; 38(S1): S50–S53.
4. Ando N., Goto H., Niwa Y. et al. The diagnosis of stromal tumors with EUS-guided fine-needle aspiration with immunohistochemical analysis. // *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 37–43.
5. Carney J.A. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clinic Proc* 1999; 74: 543–552.
6. Chak A., Canto M.I., Rosch T., et al. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. // *Gastrointestinal Endoscopy* 1997; 45(6): 468–473.
7. Fleischman R.A. From white spots to stem cells: the role of the Kit receptor in mammalian development. *Trends Genet* 1993; 9: 285–290.
8. Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C. et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. // *Hum Pathol* 2002; 33: 459–465.
9. Gibril F., Jensen R.T. Comparative analysis of diagnostic techniques for localization of gastrointestinal neuroendocrine tumors. // *Yale J of Biology and Medicine*; 1998; p. 509–522.
10. Hamilton S.R., Altonen L.A. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon 2002; 314.
11. Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577–580.
12. Hirota S., Nishida T., Isozaki K. et al. Familial gastrointestinal stromal tumors associated with dysphagia and novel type germline mutation of KIT gene. *Gastroenterology* 2002; 122: 1493–1499.
13. Joensuu H., Kindblom L.G. Gastrointestinal stromal tumors. A review. *Acta Orthop Scand Suppl* 2004; 75: 62–71.
14. Kinoshita K., Isozaki K., Tsutsui S. et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in follow-up patients with gastrointestinal stromal tumors. // *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 1189–1193.

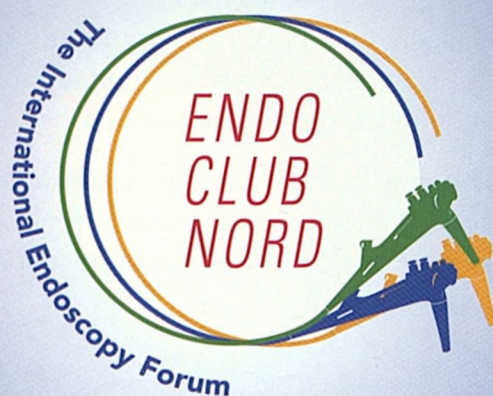
15. Kluppel M., Huizinga J.D., Malysz J. et al. Developmental origin and Kit-dependent development of the interstitial cells of Cajal in the mammalian small intestine. *Dev Dyn* 1998; 211: 60–71.
16. Maeyama H., Hidaka E., Ota H. et al. Familial gastrointestinal stromal tumor with hyperpigmentation: association with a germline mutation of the c-kit gene. *Gastroenterology* 2001; 120: 210–215.
17. Martinez F., Gagliardi J.A., Olsavsky T.D. Gastrointestinal Stromal Tumor Originating in the Stomach. *Appl Radiol* 2006; 35: 7.
18. Matsui M., Goto H., Niwa Y., Arisawa T., Hirooka Y., Hayakawa T. Preliminary results of fine needle aspiration biopsy histology in upper gastrointestinal submucosal tumors. // *Endoscopy* 1998; 30 (9): 750–755.
19. Mazur M.T., Clark H.B. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507–519.
20. Miettinen M., Sarlomo-Rikala M., Lasota J. KIT expression in angiosarcomas and fetal endothelial cells: lack of mutations of exon 11 and exon 17 of C-kit. *Mod Pathol* 2000; 13: 536–541.
21. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumor – Definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1:1–12.
22. Miettinen M., Majidi M., Lasota J., Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GIST): a review. // *Eur J Cancer* 2002; 38: S39–S51.
23. Nesje L.B., Laerum O.D., Svanes K., Odegaard S. Subepithelial masses of the gastrointestinal tract evaluated by endoscopic ultrasonography. // *Eur. J. Ultrasound* 2002; 15: 45–54.
24. Ng E.H., Pollock R.E., Munsell M.F. et al. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas: implications for surgical management and staging. *Ann Surg* 1992; 215: 68–77.
25. Nilsson B., Bummig P., Meis-Kindblom JM et al. Gastrointestinal Stromal Tumors: The Incidence, Prevalence, Clinical Course, and Prognostication in the Preimatinib Mesylate Era. *Cancer* 2005; 103 (4): 821–9.
26. Palazzo L., Landi B., Cellier C., et al. Endosonographic features of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. // *Gut* 2000; 46: 88–92.
27. Polkowski M. Endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy for the diagnosis of malignant submucosal tumors. // *Endoscopy* 2005; 37(7): 635–645.
28. Ponsaing L.G., Hansen M.B. Therapeutic procedures for submucosal tumors in the gastrointestinal tract. // *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 3316–3322.
29. Raftopoulos H., Antman K. Sarcomas of Soft Tissue and Bone: Sarcomas of Soft Tissue Medicine Online 2002.
30. Sarmiento J.M., Thompson G.B., Nagorney D.M. et al. Pancreas-sparing duodenectomy for duodenal polyposis. *Arch Surg* 2002; 137: 557–561.
31. Steigen SE, Tor J.Eide. Trends in incidence and survival of mesenchymal neoplasm of the digestive tract within a defined population of Northern Norway. *APMIS* 2006; 114: 192–200.
32. Stelow E.B., Stanley M.W., Mallery S. et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Findings of Gastrointestinal Leiomyomas and Gastrointestinal Stromal Tumors. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 5: 703–708.
33. Varas M.J., Miquel J.M., Abad R., Espinys J.C., Cacas M.A., Fabra R., Bargally D. Interventionist endoscopic ultrasonography. A retrospective analysis of 60 procedures. // *Rev. Esp. Enferm. Dig. (Madrid)*. 2007; Vol.99; №3: 138–144.
34. Wiech T., Walch A., Werner M. Histopathological classification of nonneoplastic and neoplastic gastrointestinal submucosal lesions. // *Endoscopy* 2005; 37(7): 630–634.
35. Yamao K., Ohashi K., Watanabe Y. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in 2000. *Digestive Endoscopy* 2001; 13(Suppl.): S54–S56.
36. Yasuda K., Nakajima M., Yoshida S., et al. The diagnosis of submucosal tumors of the stomach by endoscopic ultrasonography. // *Gastrointestinal Endoscopy* 1989; 35(1): 10–15.

КОНТАКТЫ

Годжелло Элина Алексеевна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения эндоскопической хирургии «Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского» РАМН
119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2,
тел. 8(499)248–11–42, godjello@inbox.ru

Булганина Наталья Анатольевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения эндоскопической хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Российской академии медицинских наук
119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2,
тел. 8(499)248–11–42, kuzma73@yandex.ru

Хрусталева Марина Валерьевна – доктор медицинских наук, руководитель отделения эндоскопической хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Российской академии медицинских наук (директор – д.м.н., профессор С.Л. Дземешкевич)
119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2,
тел. 8(499)248–11–42, m.khrustaleva@mail.ru



November 2 and 3, 2012

Congress Center Hamburg

PRESIDENT: Thomas Rösch

Friedrich Hagenmüller
Siegbert Faiss

www.endoclubnord.com



QUALITY IN ENDOSCOPY

UPPER GI ENDOSCOPY
& NEOPLASIA

Quality in Endoscopy
Upper GI Endoscopy & Neoplasia
Lisbon, Portugal
April 19 - 20, 2013



www.quality-in-endoscopy.org

I-Й РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО НЕОТЛОЖНОЙ ЭНДОСКОПИИ

6–7 ДЕКАБРЯ 2012 ГОДА

Уважаемые коллеги!

Институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Российская медицинская академия последипломного образования, Российское Эндоскопическое общество, Межрегиональное Научно-практическое общество врачей неотложной медицины

приглашают Вас принять участие в I-м Российском конгрессе по неотложной эндоскопии с международным участием, который состоится 6–7 декабря 2012 года в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ:

◆ Желудочно-кишечные кровотечения

1. Язвенные желудочно-кишечные кровотечения. Эндоскопическая тактика. Кровотечения из стрессовых язв у реанимационных больных. Особенности тактики.
2. Неязвенные кровотечения (синдром Меллори–Вейсса, травматические разрывы, язвенная форма рака, с-м Дъелафуа и т.д.). Оценка интенсивности кровотечения. Тактика.
3. Варикозные кровотечения. Тактика при продолжающемся кровотечении. Тактика при видимом тромбе-сгустке.

◆ Инородные тела желудочно-кишечного тракта.

Классификация повреждений. Тактика. Профилактика осложнений эндоскопического вмешательства

◆ Бронхолегочная эндоскопия

1. Лечебно-диагностическая тактика при интубационных повреждениях.
2. Эндоскопическая профилактика и лечение пневмонии у пациентов, находящихся на ИВЛ.

◆ Транспапиллярные вмешательства

Плановые и экстренные вмешательства. Профилактика осложнений.

◆ Новые технологии в неотложной эндоскопии.

В конгрессе примут участие 450 врачей-эндоскопистов из разных регионов нашей РФ, а также из стран СНГ. Конгресс будет проводиться в форме интерактивной дискуссии. Участие в конгрессе бесплатное.

В рамках мероприятия будет проводиться выставочная экспозиция производителей эндоскопического оборудования и инструментария.

К конференции запланировано издание очередного номера журнала «Неотложная медицинская помощь», который будет полностью посвящен вопросам эндоскопии, и издание сборника тезисов докладов.

Тезисы просим направлять на электронный адрес sklifendo@yandex.ru

Подробная информация о Конгрессе и регистрация участников будут доступны на сайте Российского Эндоскопического Общества www.endoscopia.ru и на сайте НИИ СП им. Н.В. Склифосовского www.sklifos.ru

КОНТАКТЫ:

По всем вопросам обращайтесь в оргкомитет конгресса: тел. +7 (495) 625-77-97, +7 (495) 625-41-75
e-mail: sklifendo@yandex.ru



15TH DÜSSELDORF INTERNATIONAL
ENDOSCOPY SYMPOSIUM
FEBRUARY 1 AND 2, 2013

MARITIM HOTEL DÜSSELDORF, AIRPORT CITY
WWW.ENDO-DUESSELDORF.COM