

Гастроинтестинальные стромальные опухоли: трудности дифференциальной диагностики и тактика ведения

Г.В. Белова, Д.С. Мельченко

Медицинский центр Банка России, Москва

Термин «гастроинтестинальные стромальные опухоли» (gastrointestinal stromal tumors) ГИСО (рис. 1) ввели в 1983 г. M.T. Mazur и H.B. Clark, выделив из общей группы гастроинтестинальных неэпителиальных опухолей образования, при которых иммуногистохимически не выявлялись маркеры шванновских клеток и ультраструктурные характеристики гладкомышечных клеток.

Дальнейшее изучение иммуногистохимических, ультраструктурных и молекулярно-генетических характеристик ГИСО позволило в 2000 году выделить данную группу неоплазий как самостоятельную нозологическую единицу в Международной классификации онкологических заболеваний (третий пересмотр, ICD-O-3).

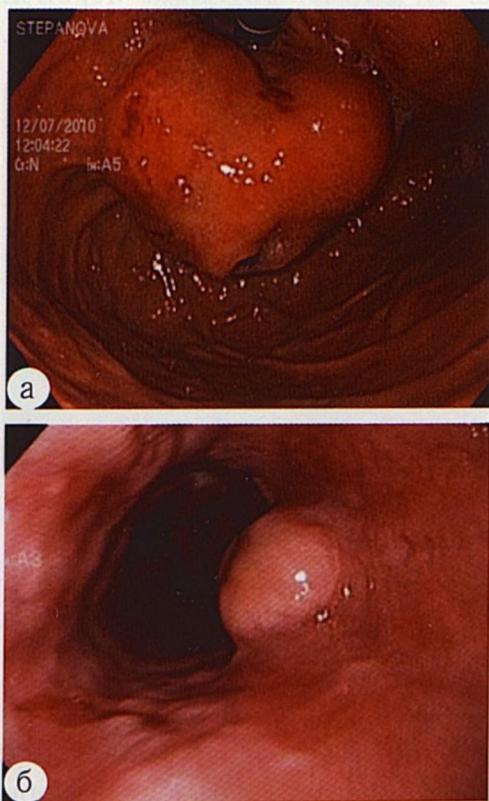


Рис. 1. Эндофото. Гастроинтестинальная стромальная опухоль: а – в желудке; б – в пищеводе

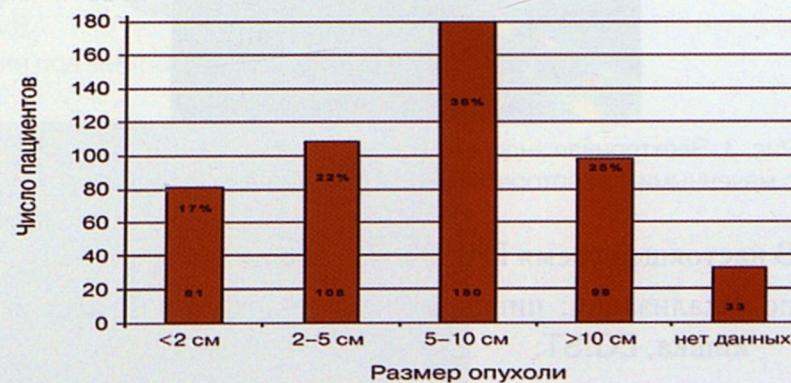
Актуальность темы обусловлена, прежде всего, эпидемиологической ситуацией, так как ГИСО составляют, по данным различных авторов, 0,1% до 3% от всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта и принадлежат к наиболее часто встречающим мезенхимальным опухолям данной локализации. Для ГИСО характерно длительное отсутствие клинических проявлений и сложность дифференциальной диагностики с другими подслизистыми образованиями при эндоскопическом осмотре.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

В среднем в год в мире регистрируются около 13 больных ГИСО пищевода и желудка на 1 млн жителей. По регистру заболеваемости в России в настоящий момент зарегистрировано 2109 пациентов, из них 76% – локализованные формы ГИСО, в 24% – генерализованные, с наличием метастазов. Средний возраст пациентов на момент диагностики составляет примерно 60 лет. Женщин среди них 60%, мужчин – 40%. ГИСО могут регистрироваться и у детей. Отличительной особенностью «педиатрических» ГИСО является большая вариабельность мутации гена-маркера данной патологии. В мире описаны также семейные формы ГИСО. У трети больных (34%) ГИСО сочетается с наличием вторых синхронных или метахронных опухолей [8].

Эпидемиологические исследования, проведенные в 2005 году Nilsson B., Bunning P., Meis-Kindblom J.M. et al., показали, что наиболее часто выявляют ГИСО размерами 5–10 см и преимущественно в желудке (52%) (рис. 2)

Локализованные ГИСО: распределение по размеру



Распределение пациентов по локализации первичных ГИСО



Рис. 2. Результаты эпидемиологических исследований Nilsson B., Bunning P., Meis-Kindblom J.M. et al. (2005)

ПАТОГЕНЕЗ

ГИСО происходят из клеток Кахала (рис. 3) и их предшественников, которые обладают пейсмекерной активностью и осуществляют связь между гладкомышечными клетками и нервными окончаниями и тем самым обеспечивают моторику ЖКТ.

Большой шаг в выяснении морфогенеза ГИСО был сделан S. Hirota [12], который выявил с-kit-позитивные клетки в мышечной оболочке желудочно-кишечного тракта, аналогичные клеткам ГИСО в 90% наблюдений. С-kit – CD117 является трансмембранным белком, внешний фрагмент которого функционирует как рецептор к фактору роста стволовых клеток, а внутренний – как протеинкиназа, регулирующая фосфорилирование сигнальных внутриклеточных молекул, влияющих на деление клетки. Таким образом, мутацияprotoонкогена с-kit приводит к постоянной стимуляции рецептора CD117 и активации сложного комплекса внутриклеточных сигналов, результатом которых является стимуляция митотической активности и пролиферации недифференцированных клеток предшественников и развитию ГИСО [14].

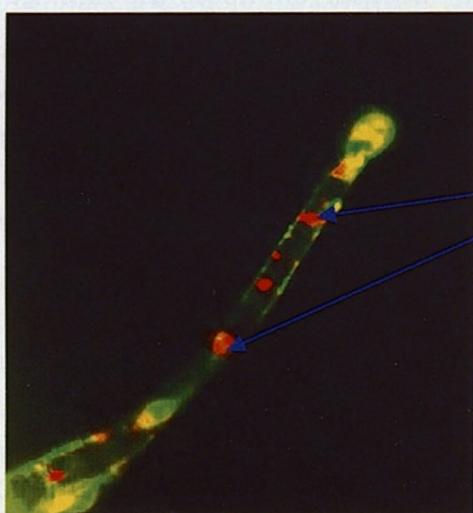


Рис. 3. Электронная эндомикроскопия. Клетка Кахала с меченными рецепторами CD117 (обозначены стрелками)

В настоящее время ГИСО классифицируют:

по локализации: пищевод, желудок, тонкая и толстая кишка, EGIST;

по отношению к органу: эндоорганные, экзоорганные (60%), смешанные;

по гистологическому строению: веретеноклеточный, эпителиоидный и смешанный тип;

по степени злокачественности: доброкачественные, пограничные (неопределенной степени), злокачественные.

Определение степени злокачественности (Fletcher's classification)

По данной классификации степень злокачественности и риск рецидива после оперативного и комбиниро-

ванного лечения расценивают как высокий, средний, низкий, очень низкий. Критериями оценки являются: митотический индекс; размер опухоли – увеличение опухоли на каждый 1 см увеличивает степень злокачественности на 5%; наличие гиперэкспрессии белка p53 и ядерного антигена Ki67 (ответственных за пролиферацию) [7].

В последнее время выделена особая группа ГИСО – EGIST (редкие опухоли, локализующиеся вне ЖКТ), к ним относятся: абдоминальный и брыжеечный фиброматоз; поражение мошонки; множественные хондромы легких в сочетании с ГИСТ и вненадпочечниковыми параганглиомами, которые проявляются классической триадой Карнея: сердцебиение, головная боль, потливость (страдают молодые женщины в возрасте до 30–35 лет).

К типичным клиническим проявлениям ГИСО относят длительное бессимптомное течение. Наиболее частыми симптомами являются неясные боли в животе (36%). Первым симптомом также может быть кровотечение (25%), кишечная непроходимость за счет обтурации опухолью антрума, тонкой или толстой кишки (рис. 4). Возможен также первичный некроз пораженных лимфоузлов.

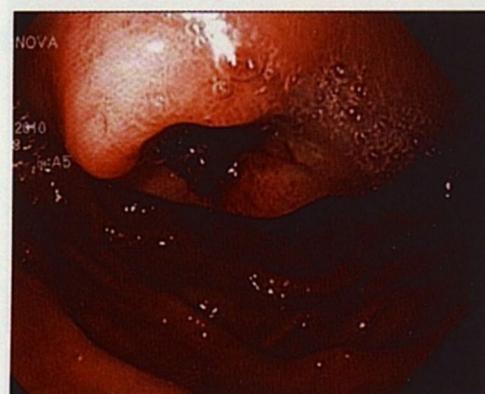


Рис. 4. Эндофото. ГИСО желудка, впервые клинически проявившееся кровотечением

ДИАГНОСТИКА

Скрининговым методом является эндоскопическое исследование [5], которое позволяет: выявить подслизистое образование, оценить размеры его экзофитной части, а также произвести забор биопсийного материала для морфологического, иммуногистохимического, иммуноцитохимического и молекулярно-биологического видов исследования.

По данным европейских экспертов при проведении эндоскопического обследования обязательным является осмотр обратной стороны розетки кардии в положении *inversion*, так как эта зона может быть слепой при стандартном осмотре. Однако именно здесь имеет место соединение 2-х типов эпителия (плоского пищеводного и цилиндрического желудочного), что всегда

является фактором риска развития неопластических изменений и является частой зоной локализации ГИСО (рис. 5).

Вторым обязательным методом исследования является ультрасонография (рис. 6), которая в свою очередь позволяет: определить структуру стенки и ее нарушения, определить слой, из которого исходит образование, глубину его проникновения, провести

пункционную или расширенную биопсию, а также определить возможность эндоскопического удаления образования [6, 9, 10].

Для выявления подслизистых образований больших размеров используется рентгенография органов брюшной полости с применением водорастворимого контраста (рис. 7) и компьютерная томография с болюсным введением контрастного вещества (рис. 8).

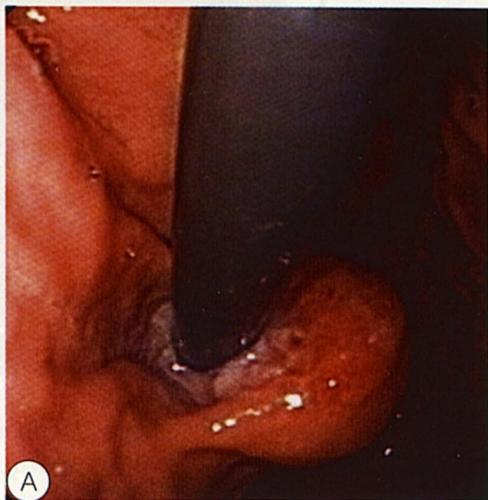


Рис. 5. Эндофото. ГИСО желудка: А – осмотр inversion; Б – глубокая послойная биопсия

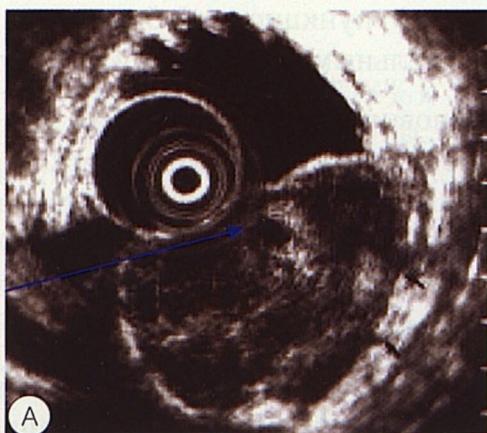
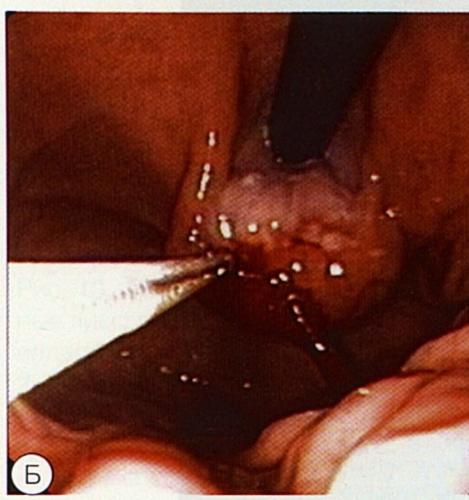


Рис. 6. Эндосонография. А – ГИСО желудка; Б – тонкоигольная пункция под контролем эндоУЗИ (обозначены стрелками)

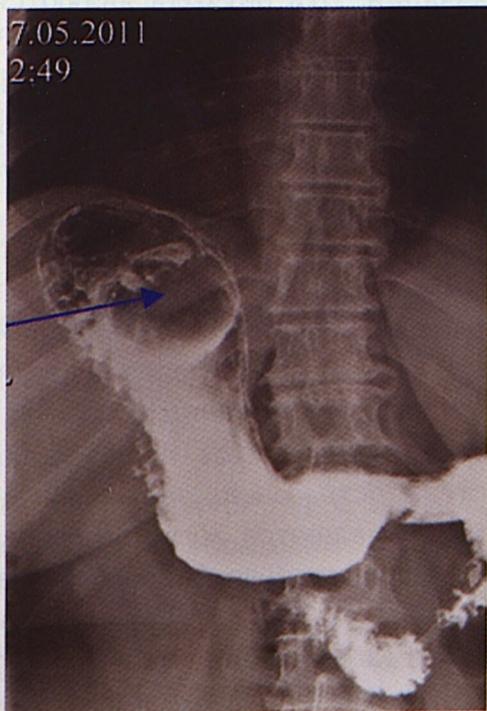
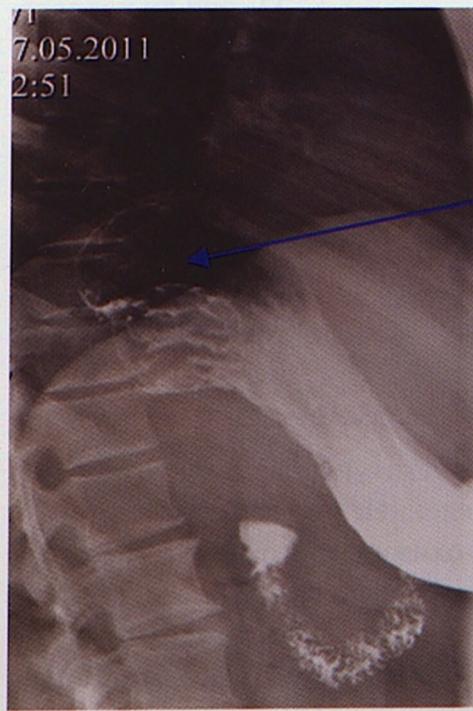


Рис. 7. Рентгенограмма брюшной полости. ГИСО фундального отдела (обозначены стрелками)



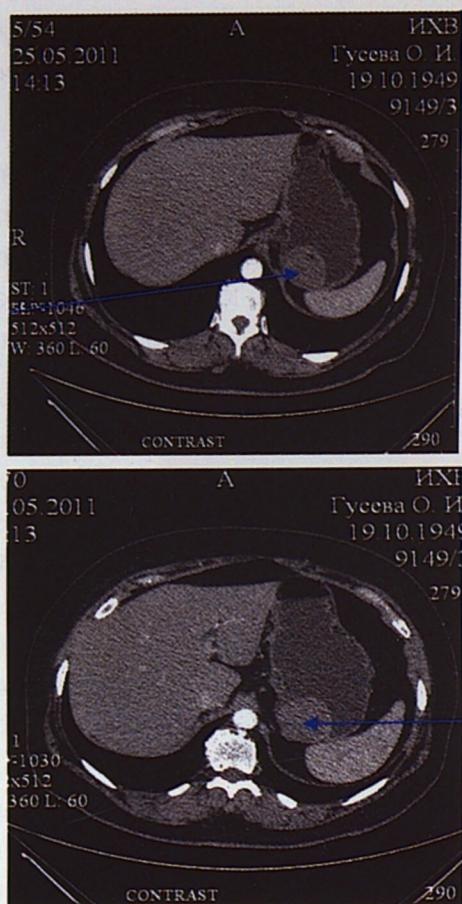


Рис. 8. Компьютерная томография брюшной полости. ГИСО желудка (обозначены стрелками)

Однако эти методы не могут быть применены для скрининговых исследований ввиду их малой чувствительности.

Методами диагностики ГИСО тонкой кишки являются (рис. 9): эндовидеокапсула, одно- и двухбалонная энтероскопия, лапароскопия. Их прогноз хуже по сравнению с ГИСО других локализаций, так как почти у половины пациентов опухоли имеют высокую степень злокачественности.

Для забора биопсийного материала из подслизистых образований применяется тонкоигольная функциональная или глубокая послойная биопсия.

Исследование биопсийного материала и точная предварительная постановка диагноза необходимы для определения объема оперативного вмешательства, необходимости проведения лимфодиссекции, а также в случае генерализованных форм для выбора препарата таргетной терапии.

Стандартное морфологическое исследование биопсийного материала не должно основываться на «гистологической очевидности» и обязательно должно быть дополнено проведением иммуногистохимического или иммуноцитохимического метода исследования для всех веретено- и эпителиоидно-клеточных опухолей желудочно-кишечного тракта. Иммуноцитохимическое исследование функционного материала подслизистых образований в настоящее время проводят проф. Н.Н. Волченкова (МНИОИ им. П.А. Герцена) и проф. Б.Е. Лейбович. Однако данный вид иссле-

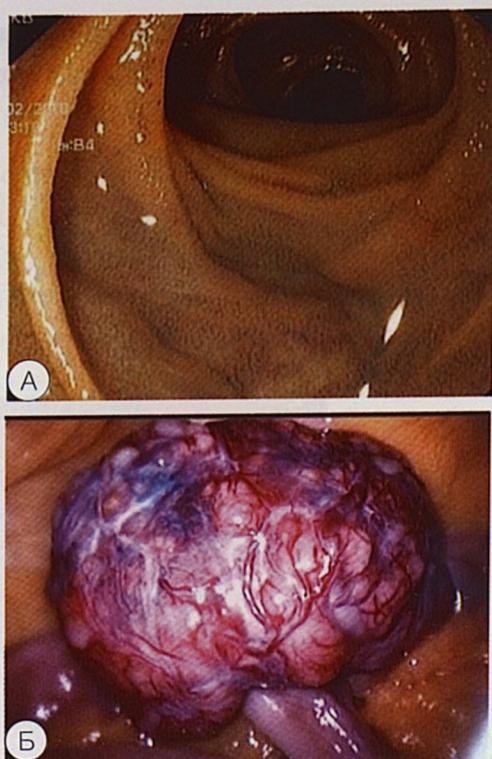


Рис. 9. Эндофото. ГИСО тонкой кишки, эндофитный рост: А – баллонная энтероскопия, Б – лапароскопия.

дования возможен только при наличии в исследуемом материале не менее 200 клеток, что не всегда возможно при функционной биопсии и делает более предпочтительным метод глубокой послойной биопсии.

Основным маркером ГИСО при иммуногистохимическом и иммуноцитохимическом исследовании биопсийного и операционного материала является рецептор CD117. Однако в данном типе опухоли могут выявляться и другие рецепторы: CD34-антитела, S-100 протеин, гладкомышечный актин (SMA) и десмин [3].

Из молекулярно-генетических нарушений наиболее частой также является мутация гена c-kit (экзоны 11, 3, 17), выявляемая в 60 – 70% ГИСО всех локализаций. Эти опухоли являются чувствительными к таргетной терапии. Мутации в 11 экзоне гена c-kit, который кодирует примембранный регуляторный домен, наиболее часты. Тип и локализация мутаций различны. Делекции в 5', 3' и центральной части экзона, амплификации в 3', 5'-мутации имеют высокую чувствительность, что важно для постановки диагноза, однако именно они клинически неблагоприятны. Амплификации же имеют благоприятный прогноз. Менее часто активирующей мутацией является мутация гена c-kit в 9-м экзоне (5–15%). При данном варианте чаще наблюдается первичная лекарственная резистентность. Также значимыми и интенсивно изучаемыми являются мутации, связанные с рецептором тромбоцитарного фактора роста альфа PDGFRa (экзоны 18, 14, 12) [1, 2, 11]. При триаде Карнея и c-kit- и PDGFRa – мутации отсутствуют. Эта категория опухолей диагностируется по совокупности других признаков, характерных для ГИСО, или требует расширенного молекулярно-генетического анализа.

ЛЕЧЕНИЕ

Оперативное: эндоскопическое внутрипросветное, эндохирургическое; хирургическое.

Выбор метода зависит от характера роста образования, глубины прорастания стенки органа, а также наличия метастазов. Размеры образования имеют относительное значение, которое определяется, прежде всего, опытом и мастерством эндоскописта, а также наличием соответствующей аппаратуры и инструментария [13].

Показаниями к проведению таргетной терапии после радикальных или циторедуктивных операций являются высокая степень злокачественности и/или наличие метастазов.

Средние показатели 5-летней выживаемости после хирургических операций составляют 50–65%. При ГИСО высокой степени злокачественности показатели выживаемости варьируют от 1,5 до 3–4 лет. ГИСО рецидивируют примерно в 40% случаев, в основном в течение 2 лет после хирургического лечения. Лучевая терапия не эффективна.

Типы метастазирования

Гематогенный (печень), лимфогенный (в 7–8%), может иметь место прорастание в соседние органы, опухолевое обсеменение брюшины, а также мульти nodularный рост.

В связи с наличием лимфогенного пути метастазирования в последнее время при проведении хирургического лечения ГИСО производится лимфодиссекция уровня D-1 (рис. 10).

Таргетная – это молекулярно-направленная терапия. Согласно международным рекомендациям, необходим обязательный предварительный молекулярно-биологический анализ биопсийного или операционного материала для назначения таргетной терапии и выбора препарата. Терапия назначается при ГИСО высокой степени злокачественности пожизненно [5]. При наличии метастазов лечение начинают с таргетной терапии и на высоте эффекта проводят циторедуктивные операции.

Препараты, используемые для таргетной терапии, являются низкомолекулярными ингибиторами рецепторных (c-kit, PDGFR) и нерецепторных тирозинкиназ (Abl, Bcr-Abl). Конкурируя с АТФ за АТФ-связывающий домен рецептора c-kit, препарат предотвращает фосфорилирование тирозиновых остатков внутриклеточных белков, тем самым блокируя передачу сигнала к ядру клетки [1].

В настоящее время существуют препараты для таргетной терапии 1, 2 и 3-й линий:

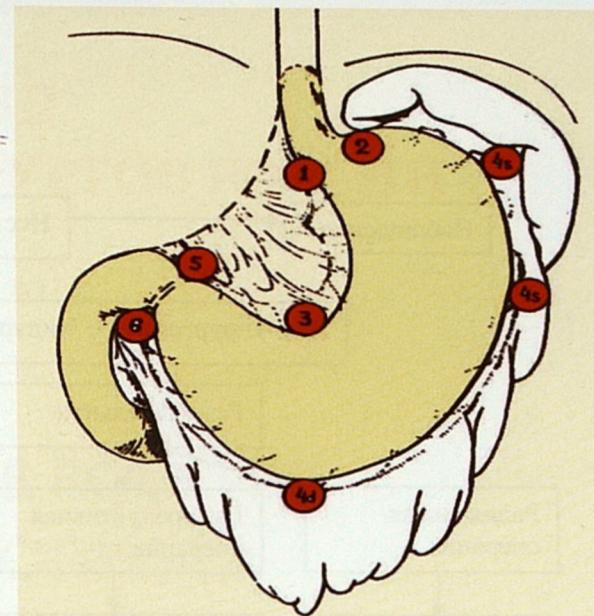


Рис. 10. Схема лимфодиссекции уровня D-1. Перигастральные лимфатические коллекторы, расположенные в связочном аппарате желудка: 1 – правые паракардиальные лимфоузлы; 2 – левые паракардиальные лимфоузлы; 3 – лимфоузлы малой кривизны; 4 – лимфоузлы большой кривизны; 4s – левая группа, по левой желудочно-сальниковой артерии; 4d – правая группа по правой желудочно-сальниковой артерии; 5 – надпривратниковые лимфоузлы

- 1-й линии – иматиниб (гливек);
- 2-й линии – сунитиниб (сутент);
- 3-й линии – пилотиниб, сурофениб.

Выбор препарата зависит от генетического варианта опухоли, так как тип мутации коррелирует с локализацией, клинико – морфологической характеристикой опухоли и определяет чувствительность к препаратам. Проводится также анализ вторичных мутаций, приводящих к резистентности к препарату таргетной терапии [2]. Следует учитывать, что препараты 2–3 линий обладают большей токсичностью.

Общий алгоритм диагностики и лечения ГИСО представлен на рис. 11.

ВЫВОДЫ

1. Обязательное стандартное эндоскопическое исследование должно включать глубокую послойную или функциональную биопсию подслизистых образований (после проведения эндоУЗИ).
2. Морфологический анализ не должен основываться на «гистологической очевидности». Верификация всех веретено- и эпителиоидно-клеточных опухолей желудочно-кишечного тракта требует выполнения иммуногистохимического и/или иммуноцитохимического исследований.
3. Лечение пациентов с подслизистыми опухолями – пример возможности и необходимости междисциплинарного взаимодействия врачей различных специальностей: эндоскопистов, морфологов, молекулярных биологов, эндохирургов, хирургов, химиотерапевтов.

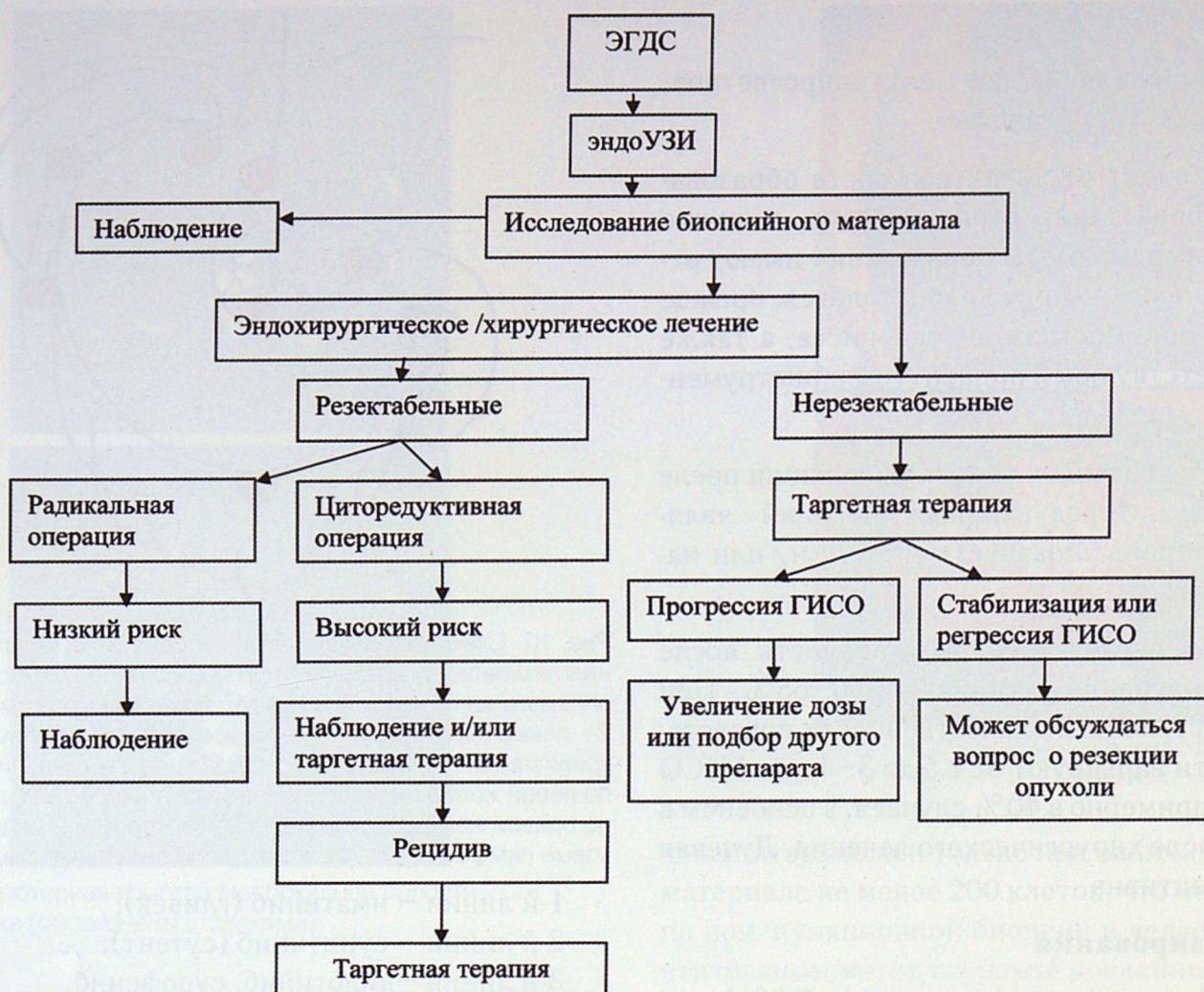


Рис. 11. Алгоритм диагностики и лечения подслизистых образований верхних отделов ЖКТ

ЛИТЕРАТУРА

1. Анурова О.А., Снигур П.В., Филиппова Н.А., Сельчук В.Ю. Морфологическая характеристика стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. Апр. патол. 2006; 68: 1: 10—13.
2. Беляков И.С., Анурова О.А., Снигур П.В., Цыганова И.В., Сельчук В.Ю., Мазуренко Н.Н. Мутации генов c-Kit и PDGFRA и клинико-морфологические особенности стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта // Вопросы онкологии.—2007, 53 (6).—677—681.
3. Кравцов В.Г. Клинико-морфологическая, иммуногистохимическая характеристика и критерии прогноза гастроинтестинальных стромальных опухолей: автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М.—2007.
4. Филоненко Д.А., Мещеряков А.А., Медведева Б.М. и др. Опыт применения Гливека при злокачественных гастроинтестинальных стромальных опухолях // Онкология.—2007; 18: 152.
5. Чернековская Н.Е., Андреев В.Г., Черепянцев Д.П., Поваляев А.В. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки.— М.— 2006; 125.
6. Ando N., Goto H., Niwa Y. et al. The diagnosis of GI stromal tumors with EUSguided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. Gastrointest Endosc 2002; 55: 37—43.
7. Blay J.Y., Bonvalot S., Casali P. et al. GIST consensus meeting panelists. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST consensus conference of 20—21 march 2004 under the auspices of ESMO. Ann Oncol 2005; 16: 4: 566—578.

8. Connolly E.M., Gaffney E., Reynolds J.V. Gastrointestinal stromal tumors. Br J Surg 2003; 90: 1178—1186.
9. Gu M., Ghafari S., Nguyen P.T., Lin F. Cytologic diagnosis of gastrointestinal stromal tumors of the stomach by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy: cytomorphic and immunohistochemical study of 12 cases. Diagn Cytopathol 2001; 25: 343—350.
10. Hawes R.H., Fockens P. Endosonography — Saunders Elsevier 2006; 99—103.
11. Heinrich M., Corless C., Duensing A. et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. Science 2003; 299: 708-710.
12. Hirota S. Gastrointestinal stromal tumors: their origin and cause. Int J Clin Oncol 2001; 6: 1—5.
13. Katoh T., Itoh Y., Mohri T., Suzuki H. Endoscopic enucleation of gastrointestinal stromal tumors of the stomach: report of five cases. World J Gastroenterol 2008; 28: 14: 16: 2609—2611.
14. Miettinen M., Lazota J. Gastrointestinal stromal tumors — definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. Virchows Arch 2001; 438: 1—12.]

КОНТАКТЫ

Белова Галина Вячеславовна — доктор медицинских наук, отделение эндоскопии
Медицинский центр Банка России
119526 Москва, Тел. +7(495) 6768338,
Факс. +7 (495) 4276063. belovagv@inbox.ru

XV СЪЕЗД ОБЩЕСТВА ЭНДОХИРУРГОВ РОССИИ

14–17 февраля 2012
Москва

ЭНДОХИРУРГИЯ В РОССИИ. СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе **XV съезда Общества эндохирургов России.**

Тема для дискуссии на съезде: «Эндохирургия в России. Состояние вопроса»

Тематика съезда

- ◆ Абдоминальная эндохирургия
- ◆ Гепатобилиарная хирургия
- ◆ Герниология
- ◆ Антирефлюксная хирургия
- ◆ Бariatрическая хирургия
- ◆ Патология толстой и прямой кишки
- ◆ Неотложная эндовидеохирургия

- ◆ Онкология
- ◆ Торакоскопическая хирургия
- ◆ Внутрипросветная эндоскопия
- ◆ Оперативная гибкая эндоскопия
- ◆ Траслюминальная хирургия (N.O.T.E.S.)
- ◆ Роботохирургия
- ◆ Хирургия мочеполовой системы
- ◆ Обучение эндохирургии
- ◆ Анестезиология в эндохирургии

14 февраля будут организованы мастер-классы с прямой трансляцией из операционных с участием ведущих отечественных и зарубежных специалистов.

Тема мастер-классов будет объявлена дополнительно,
следите за публикациями на сайтах www.laparoscopy.ru и www.общество-хирургов.рф

Правление Общества просит Вас обратить внимание, что современное состояние эндохирургии в России требует от хирургического сообщества выработки клинических, методических и технических рекомендаций и стандартов – для обеспечения поступательного развития отрасли. Просим Вас, по возможности, уделять внимание этому важному вопросу при подготовке тезисов и докладов.

Место проведения: Институт хирургии им. А.В. Вишневского

По организационным вопросам просьба обращаться в научно-организационный отдел Института хирургии им. А.В. Вишневского: 8 499 236 65 65, электронная почта: org@ixv.comcor.ru, m.tariverdiev@surgeons.ru

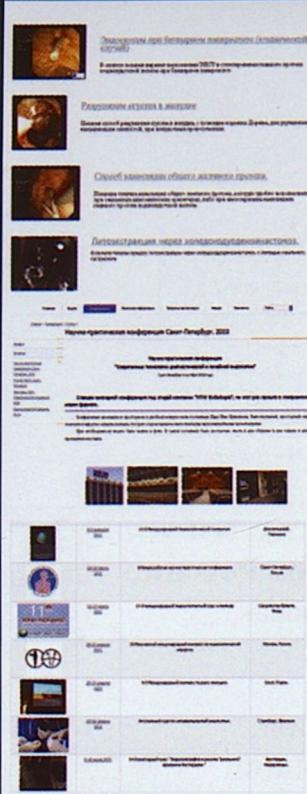
Бронирование гостиницы в он-лайн режиме возможно на сайте: www.travel.aversa.ru



gi-endo.ru



эндоскопический портал



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ САЙТ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИИ

WWW.GI-ENDO.RU



GI-endo – возможность общения и обмена информацией по эндоскопии пищеварительной системы

GI-endo – ресурс, на котором любой желающий сможет найти и поделиться информацией:

- об интересных клинических случаях и наблюдениях;
- теоретических и технических аспектах выполнения эндоскопических методов диагностики и лечения;
- справочной и учебной информацией;
- новостями эндоскопии;
- о проведении съездов, конгрессов, конференций, технических новинках;



14 февраля 2012 г., Москва

Институт хирургии им. А.В.Вишневского Минздравсоцразвития России

Российское общество эндоскопических хирургов (РОЭХ)

Проблемная комиссия «Эндоскопическая хирургия» при научном совете по хирургии РАМН и МЗРФ

СATELЛИTНЫЙ СИМПОЗИУМ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ И ПРЯМОЙ ТРАНСЛЯЦИЕЙ ИЗ ОПЕРАЦИОННОЙ

**РАЦИОНАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ ОПТИМАЛЬНОГО ОПЕРАТИВНОГО ДОСТУПА
В ЭНДОХИРУРГИИ. ЕДИНЫЙ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЙ ДОСТУП.
МИНИЛАПАРОСКОПИЯ. ТРАНСЛЮМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ**

При поддержке компании Karl Storz

STORZ
KARL STORZ – ENDOSCOPE