

УДК 616.33+616.34]-006.03-089

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

И. П. Ерко, А. А. Молошок, В. Н. Зотов

*Областной онкологический диспансер
Областное патологоанатомическое бюро, г.Чернигов*

SURGICAL TREATMENT OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOURS

I. P. Yerko, A. A. Molosbok, V. N. Zotov

РЕФЕРАТ

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST) выделены в отдельную нозологическую единицу в 2000 г. Точный диагноз возможно установить только по результатам иммуногистохимического исследования и выявления CD 117. Приведены результаты лечения 32 больных по поводу GIST за период с 2007 по 2012 г. Клинические признаки GIST неспецифичны. Обследование должно включать проведение ЭГДС, УЗИ и КТ брюшной полости. GIST желудка диагностированы у 65,6% больных, тонкой кишки — у 9,4%, толстой кишки — у 9,4%, поджелудочной железы — у 3,1%. Объем операции зависит от локализации, размеров и распространения опухоли.

Ключевые слова: гастроинтестинальная стромальная опухоль; иммуногистохимия; хирургическое лечение.

SUMMARY

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) have formed a certain nosologic group in 2000 yr. Precise diagnosis may be established basing only on the results of immunohistochemical investigation and the CD 117 revealing. The results of treatment of 32 patients, suffering GIST in 2007 – 2012 yrs were adduced. Clinical signs of GIST are nonspecific. Examination must include the upper endoscopy conduction, as well as abdominal ultrasonography and computeric tomography. Gastric GIST was diagnosed in 65.6% patients, the small intestinal – in 9.4%, colonic – in 9.4%, pancreatic – in 3.1%. The operation volume depends on localization, dimensions and spread of the tumor.

Key words: gastrointestinal stromal tumor; immunohistochemistry; surgical treatment.

Термин "гастроинтестинальные стромальные опухоли" (GIST) введен в 1983 г. М. Mazur и Н. Clark, которые описали группу лейомиом и лейомиосарком, экспрессирующих маркеры, характерные для нейрогенных опухолей. В 1998 г. S. Hirota открыл мутации в гене *c-KIT* с гиперэкспрессией рецептора тирозинкиназы *KIT* (CD117). В самостоятельную нозологическую единицу GIST выделены в 2000 г., они относятся к мезенхимальным опухолям, имеют признаки неполной гладкомышечной и нейрогенной дифференцировки. GIST происходят из клеток Кахала, которые являются пейсмейкерными клетками пищеварительного канала. Точный диагноз устанавливают только по данным иммуногистохимического исследования, которое проводят у всех больных при обнаружении GIST. Для этих опухолей характерны положительные реакции с маркерами CD117, CD34, S100, гладкомышечным актином и десмином. Иммуногистохимическое исследование позволяет подтвердить диагноз GIST путем исключения других опухолей пищеварительного канала. Окраска на CD117 при GIST может быть фокальной или диффузной, в большинстве наблюдений характерно четкое, диффузное распределение CD117 в мембранах или цитоплазме. Всего 60–80% GIST экспрессируют CD34 антиген гемопоэтических клеток–предшественниц, менее 50% — дают положительную окраску на актин гладких мышц, редко выявляют положительную реакцию с S100 или десмином. Поскольку ни один из этих антигенов не является специфичным для GIST, их используют в качестве дополнительных, но не патогномоничных при установлении диагноза [1, 2]. Несмотря на небольшую распространенность GIST, вопросы лечения остро стоят на повестке дня из-за отсутствия эффективных методов. Хирургическое удаление опухоли — это лечение первой линии, поскольку медиана выживаемости составляет всего 5 лет, в поздних стадиях GIST — не превышает 1 года. Наиболее частая локализация GIST — желудок (60–70%), метастазирование преимущественно гематогенное в пе-

чень, по брюшине, реже — в легкие, плевру, кости, лимфатические узлы. Имеются сообщения о метастазировании GIST в головной мозг [3]. Применение таргетного препарата иматиниба мезилата (Гливек), прямого ингибитора КИТ, позволяющего устранить молекулярный дефект, обуславливающий рост GIST, изменило тактику лечения больных и потребовало пересмотра показаний к оперативному лечению [3, 4]. Однако радикальное хирургическое удаление первичной опухоли рассматривают как наиболее предпочтительный вариант лечения [5, 6].

Применение таргетной терапии в послеоперационном периоде позволяет улучшить прогноз выживаемости пациентов при поздних стадиях заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В абдоминальном отделении оперированы 32 больных по поводу GIST в 2007 — 2012 г., в том числе: в 2007 г. — 2, в 2008 г. — 5, в 2009 г. — 6, в 2010 г. — 5, в 2011 г. — 8, в 2012 г. — 6. Мужчин было 14 (43,7%), женщин — 18 (56,3%). В возрасте от 20 до 30 лет был 1 больной, от 30 до 39 лет — 1, от 40 до 49 лет — 3, от 50 до 59 лет — 10, от 60 до 69 лет — 14, старше 70 лет — 3. GIST желудка диагностирован у 21 (65,6%) больного, тонкой кишки — у 7 (21,9%), толстой кишки — у 3 (9,4%), поджелудочной железы — у 1 (3,1%).

Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, а также по ван-Гизон. Проводили иммуногистохимическое исследование с применением системы визуализации EnVision TM, Flex+, использовали панель антител, включающих виментин, CD34, гладкомышечный актин, CD117. Антитела и система визуализации фирмы "ДАКО". Опухоль считали GIST при умеренной (++) либо выраженной (+++) положительной реакции на CD117.

В 52% наблюдений опухоли были с низким риском рецидива (по Н. Joensuu, учитывали размеры опухоли и митотический индекс), в 24% — со средним, в 24 — высоким риском. По гистологическому строению преобладал веретенноклеточный тип GIST — в 61% наблюдений, эпителиоидноклеточный тип отмечен в 15%, смешанный — в 24%.

Клинические признаки при GIST желудка неспецифичны, зависят от размеров, локализации опухоли, изъязвления слизистой оболочки. Больные жаловались на боль или дискомфорт в надчревной области. У 2 (9,5%) больных в анамнезе были сведения о желудочном кровотечении. Ни у одного больного диагноз GIST желудка не установлен. По данным ЭГДС у 4 (19,5%) больных опухоль определялась как выбухание слизистой оболочки, у 7 (33,3%) — выявлено изъязвление слизистой оболочки, у 5 (23,8%) — эластичность складок слизистой оболочки желудка слабо выражена, отмечена их ригидность, что обусловило предположение о наличии рака желудка или экзога-

стральной опухоли. У 81,4% больных GIST локализовались в проксимальном отделе желудка, у 31,1% — рост опухоли экзогастральный. У одного больного опухоль распространялась на хвост и тело поджелудочной железы, сформировался опухолево-желудочный свищ, обнаружен метастаз в большом сальнике.

У 6 (28,5%) больных GIST желудка сочеталась с другими злокачественными и доброкачественными опухолями и была случайной находкой во время выполнения оперативных вмешательств по поводу забрюшинной внеорганный липосаркомы, рака прямой кишки, рака правого изгиба ободочной кишки, липосаркомы малого таза, аденомы надпочечника. У одного больного обнаружена липома спины.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор метода операции зависел от локализации, размеров опухоли, характера роста и инфильтрации соседних органов. При локализации опухоли в антральном или проксимальном отделе желудка выполняли дистальную или проксимальную резекцию с удалением большого сальника; в теле желудка при диаметре опухоли до 5 см и экстрагастральном росте — клиновидную резекцию желудка с большим сальником, отступая от края опухоли не менее 2 см, для достижения R0. При диаметре опухоли более 5 см выполняли гастрэктомию. При локализации GIST в пищеводно-желудочном переходе — гастрэктомию с резекцией нижней трети пищевода с использованием торакоабдоминального доступа. При предположении об инфильтрации соседних органов выполняли комбинированные операции.

GIST-опухоли очень хрупкие, легко фрагментируются, что чревато диссеминацией опухолевых клеток по брюшине, поэтому операцию выполняли максимально щадяще.

У 61,9% пациентов по поводу GIST желудка выполнена клиновидная резекция органа, у 9,5% — субтотальная резекция, у одного больного — с дренированием абсцесса печени; у 9,5% — гастрэктомию, у 14,2% — проксимальная резекция желудка. Течение послеоперационного периода без осложнений.

При GIST тонкого кишечника клинические признаки также неспецифичны. Больные жаловались на слабость, боль в животе, наличие опухоли. У одного больного возникло кишечное кровотечение. Трое больных госпитализированы в гинекологическое отделение с диагнозом опухоли яичников.

У 5 (71,4%) больных GIST тонкого кишечника были экстраорганными, исходящими из мышечной оболочки кишки. У одного больного выявлено изъязвление слизистой оболочки, у одного — метастазы в большом сальнике, брыжейке тонкой кишки. У больных выполняли резекцию дуоденоюнального перехода, пораженных петель тонкой кишки, резек-

цию большого сальника. Течение послеоперационного периода без осложнений.

При GIST прямой кишки до операции в одном наблюдении был установлен диагноз опухоли малого таза, выполнена брюшноанальная резекция прямой кишки. У одной больной диагностирован рак ректосигмоидного отдела прямой кишки с непроходимостью толстой кишки в стадии субкомпенсации, миома матки. Выполнены брюшноанальная резекция прямой кишки, экстирпация матки с придатками. После операции возник перитонит, больная умерла.

При GIST хвоста и тела поджелудочной железы больная жаловалась на боль в животе, слабость, недомогание, похудение. После обследования (УЗИ, КТ) диагностирована цистаденокарцинома хвоста поджелудочной железы. Выполнена дистальная панкреатоспленэктомия с проксимальной резекцией желудка. Течение послеоперационного периода без осложнений.

За всеми больными ведется диспансерное наблюдение. Умерли 4 пациента от прогрессирования заболевания. Химиотерапию с использованием таргетных препаратов не проводили из-за их высокой стоимости, отсутствия государственной программы и низкой платежеспособности населения.

Таким образом, дооперационная диагностика GIST трудна в связи с отсутствием специфических клинических признаков. Гистологическое исследование после ЭГДС, колоноскопии не позволяет предположить наличие GIST, так как чаще всего слизистая оболочка над ним не изменена, специфические морфологические признаки по данным стандартных исследований выявить невозможно. Наиболее часто

предполагают наличие лейомиомы. При интраоперационном визуальном и пальпаторном исследовании органа и гистологическом исследовании наличие опухоли, состоящей из солидного и кистозного компонентов, всегда настораживает в отношении GIST. Для подтверждения диагноза необходимо проведение гистологических и иммуногистохимических исследований с выявлением CD117. Объем операции зависит от локализации, размеров и распространения опухоли. Отмечено увеличение частоты выявления GIST в связи с улучшением диагностики, более широким внедрением иммуногистохимических исследований. Высокая стоимость комплексного лечения с применением таргетных препаратов обуславливает необходимость принятия государственной программы для лечения больных по поводу GIST.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морфологическая характеристика стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта / О. П. Анурова, П. В. Снигур, И. А. Филиппова, В. Ю. Сельчук // Арх. патологии. — 2006. — Вып. 1. — С. 10 — 13.
2. Колесник Е. А. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта: клиническая монография / Е. А. Колесник. — М., 2006.
3. Колесник Е. А. Лечение стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта / Е. А. Колесник // Онкология. — 2009. — № 4. — С. 289 — 292.
4. Gastrointestinal stromal tumors / E. M. Connolly, E. Gaffney, J. V. Reynolds [et al.] // Br. J. Surg. — 2003. — Vol. 90. — P. 1178 — 1186.
5. Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors, definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic feature and differential diagnosis / M. Miettinen, J. Lasota // Virch. Arch. — 2001. — Vol. 438. — P. 1 — 12.
6. Outcome following surgical therapy for gastrointestinal stromal tumors / M. Gupta, B. C. Sheppard, C. L. Corless [et al.] // J. Gastrointest. Surg. — 2006. — Vol. 10. — P. 1099 — 1105.

