

И.П. Ерко¹, А.А. Молошок¹, В.Н. Зотов¹, С.Б. Балабушко²

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

¹ - Черниговский областной онкологический диспансер, Украина

² - Черниговское областное патологоанатомическое бюро, Украина

Реферат. Точный диагноз гастроинтестинальных стромальных опухолей возможен только при проведении иммуногистохимического исследования и выявлении маркера гиперэкспрессии тирозин-киназного рецептора СД 117. Клиническая картина этого вида опухоли неспецифична. Обследование должно включать проведение эзофагогастродуоденоскопии, ультразвуковое исследование и компьютерную томографию брюшной полости. Приведены результаты лечения 39 больных с гастроинтестинальными стромальными опухолями за период с 2007 г. по май 2013 г. Гастроинтестинальные стромальные опухоли составили: желудка - 61,5 %, тонкой кишки - 25,6 %, толстой кишки - 7,7 %, поджелудочной железы - 2,6 %, брыжейки тонкой кишки - 2,6 %. Объем операции зависит от локализации, размеров и распространения опухоли.

Ключевые слова: гастроинтестинальная стромальная опухоль, иммуногистохимия, хирургическое лечение

В 1983 г. была описана группа лейомиом и лейомиосарком, экспрессирующих маркеры, характерные для нейрогенных опухолей. Их назвали гастроинтестинальными стромальными опухолями (GIST). В 1998 г. обнаружены мутации в гене c-KIT с гиперэкспрессией тирозин-киназного рецептора KIT (CD117). В 2000 г. GIST выделены в отдельную нозологическую единицу. GIST происходят из клеток Кахала, которые являются пейсмеккерными клетками желудочно-кишечного тракта. Точный диагноз устанавливается только при иммуногистохимическом исследовании, которое выполняется во всех случаях при наличии GIST. Для этих опухолей характерны положительные реакции с маркерами CD 117, CD 34, S 100, гладкомышечным актином и десмином. Иммуногистохимическое исследование позволяет подтвердить диагноз GIST путем исключения других опухолей желудочно-кишечного тракта. Окраска на CD 117 при GIST может быть фокальной или диффузной, но в большинстве случаев характерно четкое, диффузное мембранное или цитоплазматическое распределение CD 117. Всего 60-80 % GIST экспрессируют CD 34 - антиген гемопоэтических клеток-предшественников, менее половины GIST дают положительную окраску на актин гладкой мускулатуры, редко GIST имеют положительную реакцию с S 100 или десмином. Поскольку ни один из этих антигенов не является специфическим для GIST в плане диагностики, они используются в качестве дополнительных, но не патогномоничных при установлении диагноза [1,3]. Несмотря на низкую распространенность, вопросы лечения GIST остро стоят на повестке дня ввиду отсутствия эффективных методов лечения. Хирургическое удаление опухоли - это терапия первой линии, так как медиана выживаемости

составляет всего 5 лет, сроки выживаемости при поздних стадиях GIST не превышают 1 года. Наиболее частая локализация GIST - желудок (60-70 %). Метастазируют GIST преимущественно гематогенно в печень, по брюшине, реже в легкие, плевру, кости, лимфатические узлы. Есть сообщение о метастазе GIST в головной мозг [2]. Применение таргетного препарата иматиниба мезилата ("Гливек"), прямого ингибитора KIT, позволяющего исправить молекулярный дефект, вызывающий развитие GIST, изменило тактику лечения больных GIST и привело к пересмотру показаний к оперативному лечению [2, 4]. Но радикальное хирургическое удаление первичной опухоли рассматривается как наиболее предпочтительный вариант лечения [5, 6].

Применение таргетной терапии в послеоперационном периоде улучшает прогноз выживаемости у пациентов с поздними стадиями заболевания.

М а т е р и а л и м е т о д ы

Проведен анализ 39 случаев GIST у больных, оперированных с 2007 г. по май 2013 г. в абдоминальном отделении Черниговского обласного диспансера, по полу, возрасту, локализации опухоли, особенностям обследования и клинической картине заболевания. Проанализированы объемы и результаты хирургического лечения, а также данные иммуногистохимического исследования.

Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону. Проводили иммуногистохимическое исследование с системой визуализации EnVision TM, Flex+, использовали панель антител, включающих виментин (Vimintin), CD 34, гладкомышечный актин, CD 117. Антитела и система визуализации фирмы "ДАКО". Опухоли считали GIST при умеренной (++) либо выраженной (+++) положительной реакции к CD 117.

Р е з у л ь т а т ы и о б с у ж д е н и е

По годам больные распределялись так: 2007 г. - 2 больных; 2008 г. - 5; 2009 г. - 6; 2010 г. - 5; 2011 г. - 8; 2012 г. - 6; 2013 г. - 7. Мужчин было 18 (46,2 %), женщин - 21 (53,8 %). По возрасту больные распределялись так: 20-29 лет - 1 пациент; 30-39 лет - 1; 40-49 лет - 4; 50-59 лет - 12; 60-69 лет - 17; старше 70 лет - 4. По локализации: GIST желудка - 24 случая (61,5 %); тонкой кишки - 10 случаев (25,6 %); толстой кишки - 3 случая (7,7 %), поджелудочной железы - 1 случай (2,6 %), брыжейки тонкой кишки - 1 случай (2,6 %). Объемы оперативного вмешательства представлены в таблице 1.

56,4 % GIST составили опухоли с низким риском рецидива (учитывается размер опухоли и

Таблица 1. Оперативные вмешательства при GIST желудочно-кишечного тракта

Локализация опухоли и название операции	Количество больных	
	Абс.	%
GIST желудка:	24	61,5
Гастрэктомия с резекцией нижней трети пищевода торако-абдоминальным доступом	1	
Резекция свода и верхней трети тела желудка с дистальной панкреато-спленэктомией и резекцией поперечно-ободочной кишки	1	
Гастрэктомия:	1	
Проксимальная резекция желудка со спленэктомией	1	
Проксимальная резекция желудка абдоминальным доступом	2	
Субтотальная резекция желудка	1	
Субтотальная резекция желудка с дренированием абсцесса печени	1	
Клиновидная резекция желудка с удалением большого сальника. Удаление забрюшинной саркомы (забрюшинная неорганическая липосаркома)	1	
Клиновидная резекция желудка с удалением большого сальника. Удаление липомы спины	1	
Клиновидная резекция желудка с удалением большого сальника. Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки по еню (рак прямой кишки стадии II)	2	
Клиновидная резекция желудка с удалением большого сальника. Правосторонняя гемиколэктомия (рак печеночного угла стадии II)	1	
Клиновидная резекция желудка с удалением большого сальника. Удаление липосаркомы малого таза (липосаркома малого таза)	1	
Клиновидная резекция желудка с резекцией большого сальника	9	
Клиновидная резекция желудка с удалением большого сальника. Резекция надпочечника (аденома надпочечника)	1	
GIST тонкой кишки:	10	25,6
Резекция еюнодуоденального изгиба	1	
Резекция петли тонкой кишки с резекцией большого сальника	1	
Резекция петли тонкой кишки	6	
Резекция двух петель тонкой кишки с перитонэктомией	1	
Резекция 3 петель тонкой кишки с резекцией большого сальника	1	
GIST ободочной кишки	1	2,6
Резекция поперечно-ободочной кишки	1	
GIST прямой кишки	2/1	5,1
Расширенная БАР прямой кишки по Вальдони. Ампутация матки с придатками	1/1	
Брюшно-анальная резекция прямой кишки	1	
GIST поджелудочной железы	1	2,6
Дистальная панкреато-спленэктомия с проксимальной резекцией желудка и мезоколон	1	
GIST брыжейки тонкой кишки	1	2,6
Резекция петли тонкой кишки	1	

митотический индекс), 23,1 % - средний и 20,5 % - высокий риск рецидива. По гистологическому строению превалировал веретенноклеточный тип GIST - 61 %, эпителиоидноклеточный - 15 %, смешанный - 24 %.

Клиническая картина при GIST желудка имеет неспецифический характер и зависит от размеров, локализации опухоли и изъязвления слизистой оболочки. При GIST желудка больные предъявляли жалобы на боли или дискомфорт в эпигастриальной области. У 2 (9,5 %) больных в анамнезе было желудочное кровотечение. В 2 случаях GIST желудка был заподозрен при КТ. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) у 4 больных опухоль определялась как выбухание слизистой оболочки, у 7 выявлялось изъязвление слизистой оболочки, у 5 эластичность складок

слизистой оболочки желудка была снижена, отмечалась их ригидность, что вызывало подозрение на рак желудка или экзогастральную опухоль. 81,4 % GIST желудка локализовались в проксимальном отделе. В 31,1 % GIST желудка рост опухоли был экзогастральный. В 1 случае наблюдалось распространение на хвост и тело поджелудочной железы, формирование опухолево-желудочного свища, с метастазом в большой сальник.

В 8 случаях GIST желудка сочетались с другими злокачественными и доброкачественными опухолями и были случайной находкой при других оперативных вмешательствах по поводу забрюшинной неорганической липосаркомы, рака прямой кишки, рака печеночного угла ободочной кишки, липосаркомы малого таза, аденомы над-

почечника, рака почки. В 1 случае была липома спины. В одном случае при раке прямой кишки GIST сочетался с лейомиомой желудка и раком верхней доли левого легкого.

Выбор операции зависел от локализации, размеров, характера роста и инфильтрации соседних органов. При локализации опухоли в антральном или проксимальном отделах желудка выполняли дистальную или проксимальную резекцию с удалением большого сальника; при локализации в теле желудка при опухоли до 5 см с экстрагастральным ростом - клиновидную резекцию с большим сальником, отступая от края опухоли не менее 2 см, добываясь Ro. При размере более 5 см выполняли гастрэктомию. При локализации в желудочно-пищеводном переходе - гастрэктомию с резекцией нижней трети пищевода торако-абдоминальным доступом. При подозрении на инфильтрацию соседних органов выполняли комбинированные операции. GIST - опухоли очень хрупкие, легко фрагментируются, что может привести к диссеминации по брюшине, поэтому операции проводили максимально щадящие.

В 66,7 % случаев GIST желудка выполнена клиновидная резекция, в 8,3 % - субтотальная резекция, в 1 случае - с дренированием абсцесса печени; в 8,3 % - гастрэктомию, в 16,7 % - проксимальная резекция желудка. Послеоперационное течение гладкое.

При GIST тонкого кишечника клиническая картина также неспецифична. Больные предъявляли жалобы на слабость, боли в животе, наличие опухоли. В двух случаях было кишечное кровотечение. Четыре больных поступило в гинекологическое отделение с диагнозом опухоль яичников. В одном случае GIST тонкой кишки был заподозрен при КТ.

В 8 случаях (80 %) GIST тонкого кишечника были экзоорганными, исходящими из мышечной оболочки кишки. В 2 случаях было изъязвление слизистой оболочки. В 1 случае наблюдались метастазы в большой сальник, брыжейку тонкой кишки. Послеоперационное течение гладкое.

При GIST прямой кишки: в одном случае до операции был установлен диагноз опухоли малого таза - выполнена брюшно-анальная резекция прямой кишки; во втором случае - рака ректосигмоидного отдела прямой кишки с толстокишечной непроходимостью стадии субкомпенсации, миома матки. Выполнена брюшно-анальная резекция прямой кишки, экстирпация матки с придатками. Послеоперационный период осложнился перитонитом, больная умерла.

При GIST хвоста и тела поджелудочной железы больная предъявляла жалобы на боли в животе, слабость, недомогание, похудение. После обследования (ультразвуковое исследование, компьютерная томография) диагностировалась цистаденокарцинома хвоста поджелудочной железы. Выполнена дистальная панкреатоспленэктомия с проксимальной резекцией желудка. Послеоперационное течение гладкое.

При GIST брыжейки тонкой кишки больной предъявлял жалобы на боли в брюшной полости,

наличие опухоли. Выполнена резекция петли тонкой кишки. Послеоперационное течение гладкое.

За всеми больными ведется диспансерное наблюдение. Умерло 4 больных от прогрессирования заболевания. Химиотерапия таргетными препаратами не проводилась.

Дооперационная диагностика GIST трудна в связи с отсутствием специфической клинической картины. Гистологическое исследование при ЭГДС, колоноскопии не позволяет заподозрить GIST, так как чаще всего слизистая оболочка над ним не изменена, а также отсутствуют специфические морфологические признаки при рутинных исследованиях. Наиболее часто можно предположить наличие лейомиомы. При интраоперационном визуальном и пальпаторном исследовании органа и гистологическом исследовании опухоли, состоящая из солидного и кистозного компонентов, всегда подозрительна на GIST. Для подтверждения диагноза необходимы гистологическое и иммуногистохимическое исследования с выявлением СД 117. Объем операции зависит от локализации, размеров и распространения опухоли. Отмечается рост больных GIST в связи с улучшением диагностики, расширением иммуногистохимических исследований. Высокая стоимость комплексного лечения с применением таргетных препаратов требует создания государственной программы для лечения больных с GIST.

I.P. Erko, A.A. Moloshok, V.N. Zotov,
S.B. Balabushko

Surgical Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors

Accurate diagnosis of gastrointestinal stromal tumors is only possible during immunohistochemical studies and identifying of overexpression marker of SD 117 tyrosine kinase receptor. Clinical picture of this type of tumor is nonspecific. Examination should include esophagogastroduodenoscopy, ultrasound and computed tomography of the abdomen. There have been proposed results of 39 patients with gastrointestinal stromal tumors for the period from 2007 to May 2013. Gastrointestinal stromal tumors have been as follows: stomach - 61.5 per cent, small intestine - 25.6 per cent, colon 7.7 per cent; pancreas - 2.6 per cent; mesentery - 2.6 per cent. Surgery volume depends on location, size and spread of the tumor (Arch. Clin. Exp. Med.— 2013.— Vol.22, №1.— P. 95-98).

Keywords: gastrointestinal stromal tumor, immunohistochemistry, surgical treatment

I.P. Erko, A.A. Moloshok, V.M. Zotov,
S.B. Balabushko

Хірургічне лікування гастроінтестинальних стромальних пухлин

Точний діагноз гастроінтестинальних стромальних пухлин можливий лише при проведенні імуногістохімічного дослідження та виявлення маркера гіперекспресії тирозин-кіназного рецептора

СД 117. Клінічна картина цього виду пухлин неспецифічна. Обстеження має включати проведення езофагогастроудоденоскопії, ультразвукове дослідження та комп'ютерну томографію черевної порожнини. Приведені результати лікування 39 хворих на гастроінтестинальні стромальні пухлини за період з 2007 р. по травень 2013 р. Гастроінтестинальні стромальні пухлини склали: шлунка - 61,5 %, тонкої кишки - 25,6 %, товстої кишки - 7,7 %, підшлункової залози - 2,6 %, брижі тонкої кишки - 2,6 %. Об'єм операції залежить від локалізації, розмірів та поширення пухлини (Arch. Clin. Exp. Med.— 2013.—Vol.22, №1. — P. 95-98).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Анурова О.П.* Морфологическая характеристика стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта /

- О.П. Анурова, П.В. Снигур, И.А. Филиппова, В.Ю. Сельчук // Архив патологии. — 2006. — Вып. 1. — С. 10-13.
2. *Колесник Е.А.* Лечение стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта / Е.А. Колесник // Онкология. — 2009. — № 4. — С. 289-292.
3. *Поддубная И.В.* Гастроинтестинальные стромальные опухоли (диагностика, лечение). Практические рекомендации / И.В. Поддубная. — М.: ГУ Российский научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, 2006. — 53 с.
4. *Connolly E.M.* Gastrointestinal stromal tumors / E.M. Connolly, E. Gaffney, J.V. Reynolds [et al.] // Br. J. Surg. — 2003. — Vol. 90. — P. 1178-1186.
5. *Gupta M.* Outcome following surgical therapy for gastrointestinal stromal tumors / M. Gupta, B.C. Sheppard, C.L. Corless [et al.] // J. Gastrointest. Surg. — 2006. — No. 10. — P. 1099-1105.
6. *Miettinen M.* Gastrointestinal stromal tumors, definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic feature and differential diagnosis / M. Miettinen, J. Lasota // Virchows Arch. — 2001. Vol. 438. — P. 1-12.

Надійшла до редакції: