

УДК 616.33/34-006

Дем'янчук Д.М., Ткаченко Р.П., Курик О.Г., Яковенко В.О., Баздирєв В.В.

МОРФОЛОГІЧНА ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ДІАГНОСТИКА ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ СТРОМАЛЬНИХ ПУХЛИН ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Державна Наукова Установа «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» Державного Управління справами, м. Київ, Україна

Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна

Медична клініка «Інновація», Київська обл., Вишгородський район, с. Лютіж

Гастроінтестинальні стромальні пухлини (ГІСП) є найбільш поширеними мезенхімальними пухлинами шлунково-кишкового тракту, що виникають з інтерстиціальних клітин Кахаля, головним чином в шлунку і тонкій кишці. ГІСП мають онкогенні мутації генів KIT або PDGFRA у 85-90% пухлин. Для діагностики ГІСП необхідно використовувати імуногістохімічний метод із застосуванням специфічних мічених антитіл, що забарвлюють молекулу CD117 (c-kit). До інших можливих маркерів діагностики ГІСП відносяться CD34, DOG-1, десмін, віментин, MSA, S100. Ki-67 є маркером для визначення потенціалу злоякісності ГІСП. В шлунково-кишковому тракті при ендоскопічному дослідженні існує можливість діагностувати ГІСП на ранній стадії з подальшим проведенням ендоскопічного мініінвазивного лікування. Проведений ретроспективний аналіз результатів діагностики і мініінвазивного лікування ГІСП на базі Медичного центру «Оберіг» за 2009-2015 роки. Перед операцією всі пацієнти пройшли езофагогастродуоденоскопію, відеоколоноскопію і ендоскопічне ентєральне біпланове ультразвукове обстеження, щоб виключити можливість інвазії пухлини. 10 випадків неепітеліальних стромальних пухлин шлунково-кишкового тракту були діагностовані ендоскопічним способом: 8 (80%) з них – ГІСП і 2 (20%) - лейоміоми. ГІСП локалізувалися: 4 (50%) в шлунку, 2 (12,5%) - в тонкій кишці, 1 (12,5%) - в висхідній ободовій кишці, 2 (25%) - в прямій кишці. Лейоміоми були знайдені в стравоході. Всі пухлини були видалені шляхом ендоскопічної підслизової дисекції в межах здорових тканин, що було підтверджено морфологічним дослідженням. Для диференційної діагностики ГІСП і лейоміом і визначення потенціалу малигнізації ГІСП проводили імуногістохімічне дослідження.

Ключові слова: гастроінтестинальні стромальні пухлини, імуногістохімічні маркери, ендоскопічна підслизова дисекція.

Дослідження виконане в рамках комплексної НДР «Удосконалення малоінвазивних методів хірургічного лікування окремих захворювань судин, внутрішніх та репродуктивних органів, черевної стінки, носоглотки, щитоподібної та прищитоподібних залоз і суглобів, зокрема із використанням імплантатів на основі нанобіосенсорних технологій». № держ. реєстрації 0114U002120.

Вступ

Гастроінтестинальні стромальні пухлини (ГІСП) є похідними сполучної тканини, на відміну від більшості гастроінтестинальних пухлин, що мають епітеліальне походження. Вважається, що ГІСП виникають з інтерстиціальних клітин Кахаля [11], які в нормі беруть участь у регуляції спонтанної моторики шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і які розміщені між циркулярними і поздовжніми м'язовими волокнами стінки органів ШКТ. ГІСП частіше локалізуються в шлунку (40-60%) і тонкій кишці (30-35%), рідше уражаються ободова і пряма кишка (5-15%), вкрай рідко – стравохід [5,28]. Частіше ГІСП діагностують у осіб середнього і похилого віку.

ГІСП була запропонована в якості діагностичного терміна в 1983 році М.Т. Mazur і Н.В. Clark. До кінця 1990-х років більшість неепітеліальних пухлин ШКТ відносили до ГІСП. Патогістологічно на той час було неможливо диференціювати типи пухлин, які розрізняються молекулярними особливостями.

Розуміння біології ГІСП змінилося після ідентифікації її молекулярної основи - мутацій в гені KIT або PDGFRA [13]. Після виявлення молекулярної основи ГІСП, багато пухлин були виклю-

чені з цієї групи; разом з тим у цю групу були включені пухлини, які раніше розцінювали як інші саркоми і недиференційовані карциноми. Наприклад, пухлини, які раніше діагностували як лейоміосаркоми шлунка і тонкої кишки, на підставі імуногістохімічних даних могли бути віднесені до ГІСП. На сьогоднішній день усі ГІСП розглядаються як потенційно злоякісні [23]. Разом з тим, ГІСП мають різну оцінку ризику рецидиву і метастазування в залежності від локалізації, розміру і числа мітотичних фігур [12].

Приблизно 85% ГІСП асоційовані з порушеннями функціонування сигнального шляху c-kit [13]. KIT - це ген, що кодує білок c-kit, трансмембранний рецептор фактора стовбурових клітин. Порушення функціонування сигнального c-kit найбільш часто обумовлено мутацією самого гена KIT. Молекула c-kit містить довгий позаклітинний домен, трансмембранний сегмент і внутрішньоклітинну частину. Близько 90% всіх мутацій KIT відбувається в ДНК, що кодує внутрішньоклітинного домену (екзон 11), який працює як тирозинкіназа для активації інших ферментів [7]. Мутантні форми c-kit можуть функціонувати незалежно від активації фактором стовбурових клітин, що призводить до високої частоти поділу клітин і, можливо, геномної нестабільності. Най-

більш вірогідно, для розвитку ГПСП потрібні додаткові мутації, проте мутація c-kit, ймовірно, є першою ланкою цього процесу [13].

Приблизно 85% ГПСП у дітей і 10-15% ГПСП у дорослих не несуть мутацій в екзонах 9, 11, 13 і 17 гена KIT і екзонах 12, 14 і 18 гена PDGFRA [6, 20]. Їх називають пухлинами дикого типу. Приблизно половина таких пухлин синтезує підвищену кількість рецептора інсуліноподібного фактору росту 1 (IGFR1) [10]. Описано декілька мутацій, характерних для ГПСП дикого типу, проте їх роль ще не вивчена. Зокрема, в 13% ГПСП дикого типу виявляється мутація V600E в екзоні 15 гена BRAF [18].

Відомо, що при ГПСП спостерігаються мутації в екзонах гена KIT 11, 9, і, рідко, 13 і 17. Визначення місця локалізації мутацій дозволяє робити прогноз щодо перебігу захворювання і вибору схеми лікування. Тирозинкіназна активність c-kit має велике значення для спрямованої терапії ГПСП [8].

Точкова мутація KIT-D816V в екзоні 17 відповідає за стійкість до таргетної терапії інгібіторами тирозинкінази (наприклад, іматинібом). KIT-p.D419del (екзон 8) - частина ГПСП, що раніше розцінювалися як пухлини дикого типу, містять соматичні активуючі мутації в екзоні 8 KIT і чутливі до іматинібуму [19].

Близько 30% ГПСП з KIT дикого типу мають мутацію в іншому гені, що кодує тирозинкіназу - PDGFRA [14]. Поєднані мутації в KIT і PDGFRA зустрічаються вкрай рідко [15]. Мутації PDGFRA характерні, головним чином, для ГПСП шлунка, такі пухлини характеризуються повільним перебігом. Більшість мутацій PDGFRA представлені заміною D842V у другому тирозинкіназному домені (екзон 18), що надає клітинам пухлини первинну стійкість до іматинібуму [16, 17].

Оскільки ГПСП походять з м'язового шару, невеликі пухлини частіше візуалізуються як підслизове об'ємне утворення. Поверхня слизової над пухлиною інтактна або з вирзкуванням, що зустрічається у при 50% ГПСП. При КТ з контрастним підсиленням, невеликі ГПСП зазвичай візуалізуються як інтрамуральні утворення з рівними, чіткими контурами і гомогенним контрастуванням [27]. Однак, навіть у разі наявності радіологічних ознак злоякісності, слід враховувати, що вони можуть бути обумовлені іншою пухлиною; остаточний діагноз повинен бути встановлений лише імуногістохімічним методом.

При підозрі на ГПСП необхідно використовувати імуногістохімічний метод із застосуванням специфічних мічених антитіл, що забарвлюють молекулу CD117 (c-kit). 95% всіх ГПСП є CD117-позитивними (необхідно враховувати, що тучні клітини також є CD117-позитивними). До інших можливих маркерів діагностики ГПСП відносяться CD34, DOG-1, десмін і віментин [21,24,26].

У разі негативного результату забарвлення CD117 при підозрі на ГПСП може використовувати

тися нове антитіло DOG-1 [29]. Також для підтвердження діагнозу може застосовуватися секвенування KIT і PDGFRA [25].

Важкість діагностики пов'язана з наявністю гістологічної схожості з багатьма м'якотканинними новоутвореннями, серед яких основними вважають пухлини міогенного та ліпогенного походження. Тому необхідне використання додаткового імуногістохімічного дослідження, під час оцінки результатів якого також виникають труднощі через відсутність у деяких випадках забарвлення діагностичними маркерами та наявності реакції маркерів, що мають виключати діагноз ГПСП.

Під час визначення потенціалу злоякісності зазвичай спираються на відносно доступний та зазначений у класифікації пухлин ШКТ ВООЗ критерій – експресію Ki-67: як низький потенціал злоякісності трактувалось забарвлення менше 5% клітин ГПСП, помірний – від 6 до 10%, високій – більше 10% [9].

В останні роки у вітчизняній літературі з'явилися роботи, в яких автор широко досліджують імуногістохімічний профіль ГПСП [1,2,3]. Маркер CD117 визначається у 94% досліджуваних новоутворень, що свідчить про його високу чутливість, проте визначається 6% ГПСП, які не можливо підтвердити цим маркером. Наявність та характер експресії достовірно статистично не залежить від гістологічних критеріїв та імуногістохімічних показників [2].

Експресія маркерів DOG1, CD34, десмін визначається у 90%, 76% та 50% відповідно досліджуваних зразків ГПСП. Проте не виявлено статистично достовірної залежності між характером та наявністю забарвлення маркерами та досліджуваними клініко-морфологічними характеристиками та імуногістохімічними показниками. Маркер PDGFR визначається у 61,1% досліджуваних зразків, серед яких є CD117 позитивні та негативні новоутворення, що свідчить про корисність його використання під час верифікації діагнозу ГПСП [1]. Також визначено, що у ГПСП з вираженою експресією CD117 визначається забарвлення PDGFR, а за відсутності останнього, CD117 має, переважно, помірно виражену та виражену реакцію [3].

Експресія маркерів, що приймають участь у регуляції клітинного циклу, p16 та p21 визначається у 44,4% та не залежить від наявності досліджуваних клініко-морфологічних та імуногістохімічних показників [1].

Маркери ліпогенного (S100) та м'язового (MSA) походження визначаються лише у 8% випадків ГПСП, однак ці маркери потрібно використовувати під час проведення диференційної діагностики з іншими мезенхімальними новоутвореннями [3].

Для коректної верифікації ГПСП та визначення потенціалу злоякісності необхідно використовувати комплексну оцінку гістологічних критеріїв та панелі імуногістохімічних маркерів (CD117,

DOG1, PDGRF-, CD34, S100, десмін, Ki-67, p16), що обґрунтовується відсутністю достатньої чутливості кожного маркера окремо та залежності між наявністю їх експресій [1,2].

При використанні сучасних діагностичних методів, таких як відеоезофагогастроуденоскопія (ВЕГДС) із збільшенням, відеокOLONоскопія (ВКС), ендоехтразвукове дослідження, є можливість діагностувати неепітеліальні пухлини, зокрема ГІСП, у шлунку і кишечнику на ранній стадії розвитку з подальшим ендоскопічним міні-інвазивним видаленням пухлини. У більшості неепітеліальні пухлини діагностуються як підслизові утворення, часто із виразкуванням.

Мета дослідження

Дослідити особливості морфологічного і імуногістохімічного дослідження при ендоскопічній діагностиці і лікуванні ГІСП шлунково-кишкового тракту,

Матеріали та методи дослідження

На базі Медичного Центру «Універсальна клініка «Оберіг» протягом 2009-2015 років було обстежені 43543 хворих, яким були виконані ВЕГДС і ВКС. Сорока чотирьом (0,1%, 44/43543) хворим, у яких були виявлені підслизові утворення шлунково-кишкового тракту, було проведено ендоскопічне зондове ультразвукове дослідження для визначення розмірів пухлини і включення інвазивного росту. Утворення були видалені шляхом ендоскопічної підслизової дисекції і ендоскопічної хірургічної резекції. Морфологічно визначали тип пухлини і чистоту вертикальних і горизонтальних меж резекції, наявність інвазії у глибокі шарі стінки органу, у кровоносні і лімфатичні судини. Для диференційної діагностики ГІСП і лейоміоми проводили ІГХ: CD117 (c-kit), DOG-1. і CD34, маркер проліферації (Ki-67).

Статистичну обробку клінічного матеріалу проводили за допомогою програми «Microsoft Excel 2010» («Microsoft Corp.», США) з пакетом аналізу статистичних даних. Експериментальні і

клінічні дані, були опрацьовані методами варіаційної статистики з розрахунком статистичної значимості (достовірності): двобічний точний критерій Фішера, критерій χ^2 , відношення шансів (ВШ). Довірчий інтервал (ДІ) у дослідженні був прийнятий за 95% (розрахований за відкоректованим методом Вальда), граничний ризик похибки – менший за 5% ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Ендоскопічно було діагностовано 10 (22,7%, 10/44, 95% ДІ 10,3-35,1) неепітеліальних стромальних пухлин, з яких 8 виявились ГІСП і 2 – лейоміомами. Різниця статистично достовірна ($p=0,0253$, $\chi^2=5,00$, відношення шансів 16 з 95% ДІ 1,79-143,16). ГІСТ локалізувались: 4 (50%) в шлунку ($p=0,034$, відношення шансів 81 з 95% ДІ 1,30-5046,71), 2 (12,5%) – в тонкій кишці ($p > 0,05$), 1 (12,5%) – в висхідній ободовій кишці ($p > 0,05$), 2 (25%) – в прямій кишці ($p > 0,05$). Дві лейоміоми були знайдені в стравоході ($p > 0,05$). Всі пухлини були видалені в межах здорових тканин, що підтверджено морфологічно.

Наводимо клінічні випадки з практики.

Випадок пухлини шлунка у пацієнтки 49 років. Ендоскопічно було діагностовано підслизове утворення шлунка. Під час гістологічного дослідження у препаратах стінка шлунку з наявністю в середньому шарі пухлинного вузла, що складається з довгих пучків відносно коротких веретеноподібних клітин з еозинофільною цитоплазмою, світлим ядром, що містять дрібногранулярний хроматин. Мітотичні фігури не виявляються. Будова пухлини найбільше відповідає ГІСП. Для підтвердження діагнозу проведено ІГХ забарвлення. За його результатами клітини пухлини виявились позитивними на CD117 (c-kit), DOG-1 (рис. 1, 2). і CD34. Такий імунофенотип характерний для ГІСП. При забарвленні на маркер проліферації позитивне забарвлення зустрічається в 0,8% клітин пухлини (рис. 3, 4), що характерно для ГІСП з низьким метастатичним потенціалом.

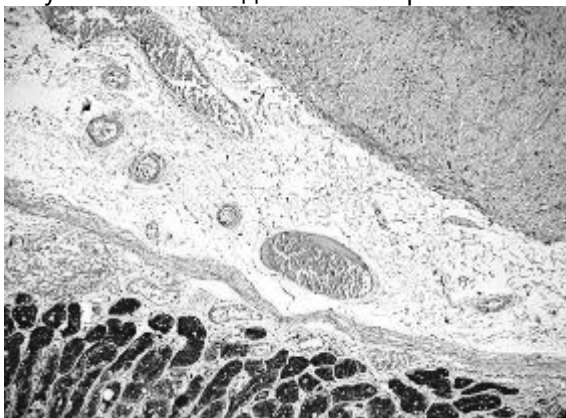


Рис. 1. Позитивна цитоплазматична і мембранна реакція з маркером CD117. x100

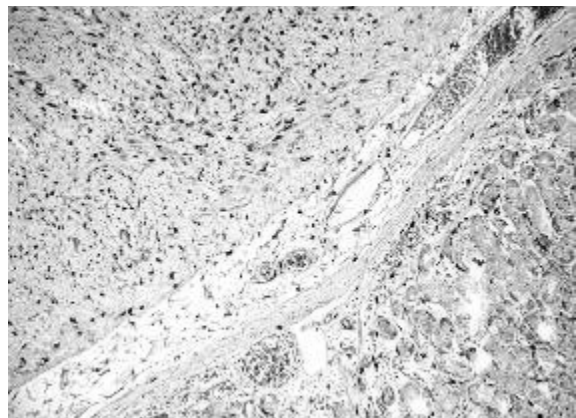


Рис. 2. Позитивна цитоплазматична і мембранна реакція з маркером DOG1. x100

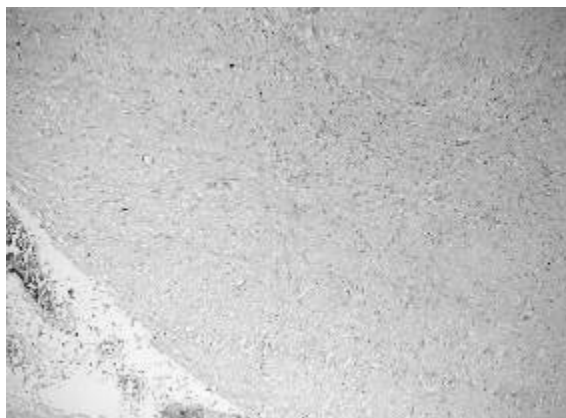


Рис. 3. Вкрай низька ядерна реакція з маркером Ki-67. x100

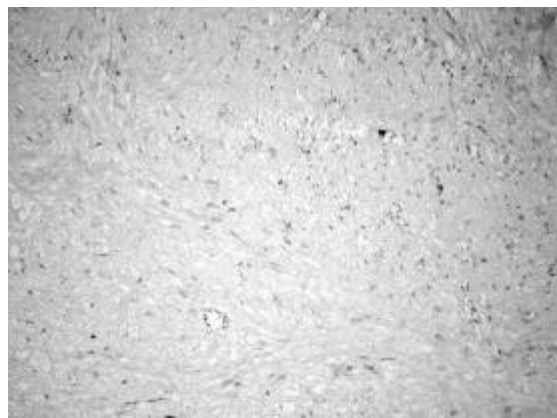


Рис. 4. Вкрай низька ядерна реакція з маркером Ki-67. x200

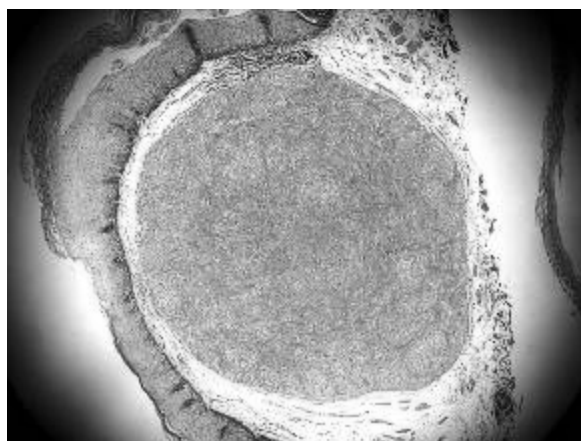


Рис. 5. Лейоміома стравоходу. Забарвлення гематосиліном-еозином. x40.

У пацієнта 50 років ендоскопічно було діагностовано підслизове утворення стравоходу (рис. 5). Під час гістологічного дослідження у препараті пухлина що складається з довгих пучків веретеноподібних клітин з еозинофільною цитоплазмою і світлим ядром. Мітотичні фігури не виявляються. Будова пухлини найбільш відповідає лейоміомі, але для виключення ГІСП проведено ІГХ. За його результатами клітини пухлини позитивні на гладком'язовий актин альфа, негативні на CD34, CD117 (c-kit) та DOG-1. Таким чином, імунофенотип клітин пухлини відповідає лейоміомі. Менше, ніж 1% пухлинних клітин позитивні на маркер проліферації Ki-67, що підтверджує доброякісну біологічну поведінку пухлини.

Перспективою подальших досліджень вважаємо пошук і обґрунтування доцільності застосування нових схем імуногістохімічних маркерів для верифікації і визначення потенціалу злоякісності ГІСП.

Висновки

1. Підслизові утворення шлунково-кишкового тракту є рідкою патологією (0,1%). Серед усіх підслизових утворень неепітеліальні стромальні пухлини зустрічаються із частотою 22,7%.

2. ГІСП є достовірно більш частими утвореннями шлунково-кишкового тракту ніж лейоміоми

($p < 0,05$, ВШ = 16). Достовірно частіше ГІСП локалізуються у шлунку ($p < 0,05$, ВШ = 81).

Перспективи подальших досліджень

Необхідні подальші дослідження з включенням більшої кількості хворих, пошуком і обґрунтуванням доцільності застосування нових схем імуногістохімічних маркерів для верифікації і визначення потенціалу злоякісності ГІСП.

Література

1. Скорик В.Р. Визначення діагностичного та прогностичного значення пухлино-специфічних маркерів (CD117, DOG1, CD34, PDGFR-A), показників м'язової (SMA, MSA, десмін) та гіпогенної (S100) диференціації, експресії Ki-67, P16, P21 у гастроінтестинальних стромальних пухлинах / В.Р. Скорик // Морфологія. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 74-82.
2. Шпонька І.С. Експресія маркерів CD117 та Ki-67 у гастроінтестинальних стромальних пухлинах різних морфологічних варіантів локалізації / І.С. Шпонька, В.Р. Яковенко // Морфологія. – 2014. – Т. 8, № 1. – С. 104-108.
3. Шпонька І.С. Визначення маркерів м'язової диференціації SMA та MSA у CD117-позитивних та CD117-негативних Ki-67 у гастроінтестинальних стромальних пухлинах із різним злоякісним потенціалом / І.С. Шпонька, В.Р. Яковенко // Патологія. – 2014. – № 2(31). – С. 38-41.
4. Agaimy A. V600E BRAF mutations are alternative early molecular events in a subset of KIT/PDGFRα wild-type gastrointestinal stromal tumours / A. Agaimy, L.M. Terracciano, S. Dirnhofer [et al.] // J. Clin. Pathol. - 2009. - Vol. 62. - P. 613-616.
5. Agaimy A. Anorectal gastrointestinal stromal tumors: a retrospective multicenter analysis of 15 cases emphasizing their high local recurrence rate and the need for standardized therapeutic approach / A. Agaimy, N. Vassos, B. Märkl [et al.] // Int. J. Colorectal Dis. - 2013. - Vol. 28. - P.1057-1064.

6. Agaram N.P. Molecular characterization of pediatric gastrointestinal stromal tumors / N.H. Agaram, M.P. LaQuaglia, B. Ustun [et al.] // Clin. Cancer Res. - 2008. - Vol.14. - P. 3204–3215.
7. Andersson J. Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis / J. Andersson, P. Bumming, J.M. Meis-Kindblom [et al.] // Gastroenterology. - 2006. - Vol. 130. - P. 1573–1581.
8. Bamboat Z.M. Updates on the management of gastrointestinal stromal tumors / Z.M. Bamboat // Surg. Oncol. Clin. N. Am. - 2012. - Vol. 21 (2). - P. 301–316.
9. Belev B. Role of Ki-67 as a prognostic factor in gastrointestinal stromal tumors / B. Belev, I. Bricic, J. Prejac [et al.] // World Journal of Gastroenterology. - 2013. - Vol. 19 (4). - P. 523.
10. Belinsky M.G. Overexpression of insulin-like growth factor 1 receptor and frequent mutational inactivation of SDHA in wild-type SDHB-negative gastrointestinal stromal tumors / M.G. Belinsky, L. Rink, D.B. Flieder [et al.] // Genes Chromosomes Cancer. - 2013. - Vol. 52. - P. 214–224.
11. Chen H. Polyclonal nature of diffuse proliferation of interstitial cells of Cajal in patients with familial and multiple gastrointestinal stromal tumours / H. Chen, S. Hirota, K. Isozaki [et al.] // Gut. - 2002. - Vol. 51. - P. 793–796.
12. Chen L.L. Evolution from heterozygous to homozygous KIT mutation in gastrointestinal stromal tumor correlates with the mechanism of mitotic nondisjunction and significant tumor progression / L.L. Chen, J.A. Holden, H. Choi [et al.] // Mod. Pathol. - 2008. - Vol. 21. - P. 826–836.
13. Corless C.L. Biology of gastrointestinal stromal tumors / C.L. Corless, J.A. Fletcher, M.C. Heinrich // J. Clin. Oncol. - 2004. - Vol. 22. - P. 3813–3825.
14. Demetri G.D. Differential properties of current tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumors / G.D. Demetri // Semin. Oncol. - 2011. - Vol. 38 (Suppl. 1). - P.10–19.
15. Heinrich M.C. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors / M.C. Heinrich, C.L. Corless, A. Duensing [et al.] // Science. - 2003. - Vol. 299. - P. 708–710.
16. Heinrich M.C. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor / M.C. Heinrich, R.G. Maki, C.L. Corless [et al.] // J. Clin. Oncol. - 2008. - Vol. 26. - P. 5352–5359.
17. Heinrich M.C. In vitro activity of novel KIT/PDGFRα switch pocket kinase inhibitors against mutations associated with drug-resistant GI stromal tumors / M.C. Heinrich, S. Wise, M. Hood [et al.] // J. Clin. Oncol. - 2010. - Vol.28, Suppl.15. - P. 100-107.
18. Hostein I. BRAF mutation status in gastrointestinal stromal tumors / I. Hostein, N. Faur, C. Primois [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. - 2010. - Vol. 133. - P. 141–148.
19. Huss S. A subset of gastrointestinal stromal tumors previously regarded as wild-type tumors carries somatic activating mutations in KIT exon 8 (p.D419del) / S. Huss, H. Künstlinger, H. E. Wardelmann [et al.] // Modern pathology. - 2013. - Vol. 26 (7). - P. 1004–1012.
20. Janeway K.A. Pediatric KIT wild-type and platelet-derived growth factor receptor alpha-wild-type gastrointestinal stromal tumors share KIT activation but not mechanisms of genetic progression with adult gastrointestinal stromal tumors / K.A. Janeway, B. Diegl, A. Harlow [et al.] // Cancer Res. - 2007. - Vol. 67. - P. 9084–9088.
21. Jung S.H. Expression of DOG1, PDGFRA, and p16 in gastrointestinal stromal tumors / S.H. Jung, K.S. Suh, D.Y. Kang [et al.] // Gut and Liver. - 2011. - Vol. 5 (2). - P. 171–180.
22. Lasota J. Clinicopathologic profile of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with primary KIT exon 13 or exon 17 mutations: a multicenter study on 54 cases / J. Lasota, C.L. Corless, M.C. Heinrich [et al.] // Mod. Pathol. - 2008. - Vol. 21. - P. 476–484.
23. Miettinen M. Histopathology of gastrointestinal stromal tumor / M. Miettinen, J. Lasota // Journal of surgical oncology. - 2011. - Vol. 104 (8). - P. 865–873.
24. Nielsen J.S. Novel functions of the CD34 family. Journal of cell science / J.S. Nielsen, K.M. McNagny // Journal of Cell Science. - 2008. - Vol. 121 (22). - P. 3683-3692.
25. Pantaleo M.A. SDHA loss-of-function mutations in KIT-PDGFRα wild-type gastrointestinal stromal tumors identified by massively parallel sequencing / M.A. Pantaleo, A. Astolfi, V. Indio [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. - 2011. - Vol. 103. - P. 983–987.
26. Rios-Moreno M.J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): CD117, DOG-1 and PKC. expression / M.J. Rios-Moreno, S. Jaramillo, S.P. Gallardo [et al.] // Pathology-Research and Practice. - 2012. - Vol. 208 (2). - P. 7481.
27. Rossi S. Molecular and clinicopathologic characterization of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of small size / S. Rossi, D. Gasparotto, L. Toffolatti [et al.] // Am J. Surg. Pathol. - 2010. - Vol. 34. - P.1480–1491.
28. Vij M. Gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathological and immunohistochemical study of 121 cases / M. Vij, V. Agrawal, A. Kumar, R. Pandey // Indian Journal of Gastroenterology. - 2010. - Vol. 29 (6). - P. 231-236.
29. Wada T. DOG1 is useful for diagnosis of KIT-negative gastrointestinal stromal tumor of stomach / T. Wada, S. Tanabe, K. Ishido [et al.] // World J. Gastroenterol. - 2013. - Vol. 19 (47). - P. 9133.

Реферат

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Демьянчук Д.М., Ткаченко Р.П., Курик Е.Г., Яковенко В.А., Баздырев В.В.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, иммуногистохимические маркеры, эндоскопическая подслизистая диссекция.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) являются наиболее распространенными мезенхимальными опухолями желудочно-кишечного тракта, возникающие из интерстициальных клеток Кахаля, главным образом в желудке и тонкой кишке. ГИСО имеют онкогенные мутации генов KIT или PDGFRA в 85-90% опухолей. Для диагностики ГИСО необходимо использовать иммуногистохимический метод с применением специфических меченых антител, которые окрашивают молекулу CD117 (c-kit). К другим возможным маркерам диагностики ГИСО относятся CD34, DOG-1, десмин, виментин, MSA, S100. Ki-67 является маркером для определения потенциала злокачественности ГИСО. В желудочно-кишечном тракте при эндоскопическом исследовании существует возможность диагностировать ГИСП на ранней стадии с последующим проведением эндоскопического миниинвазивного лечения. Проведен ретроспективный анализ результатов диагностики и миниинвазивного лечения ГИСО на базе медицинского центра «Оберег» за 2009-2015 годы. Перед операцией всем пациентам были проведены эзофагогастродуоденоскопия, видеокOLONоскопия и эндоскопическое энтеральное биплановое ультразвуковое обследование, чтобы исключить возможность инвазии опухоли. 10 случаев неэпителиальной стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта были диагностированы эндоскопическим методом: 8 (80%) из них - ГИСП и 2 (20%) - лейомиомы. ГИСП локализовались: 4 (50%) в желудке, 2 (12,5%) - в тонкой кишке, 1 (12,5%) - в восходящей ободочной кишке, 2 (25%) - в прямой кишке. Лейомиомы были обнаружены в пищеводе. Все опухоли были удалены путем эндоскопической подслизистой диссекции в пределах здоровых тканей, что было подтверждено морфологическим исследованием. Для дифференциальной диагностики ГИСО и лейомиом и определения потенциала малигнизации ГИСПО проводили иммуногистохимическое исследование.

Summary

MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL DIAGNOSIS OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOURS

Demianchuk D.M., Tkachenko R.P., Kuryk O.G., Yakovenko V.O., Bazdyrev V.V.

Key words: gastrointestinal stromal tumour, immunohistochemical markers, endoscopic submucosal dissection.

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumours of the gastrointestinal tract arising from interstitial cells of Cajal, mainly in the stomach and small intestine. GIST has oncogenic mutations in KIT or PDGFRA gene in 85-90% of tumours. For diagnosis of GIST it is necessary to use immunohistochemistry with specific labelled antibodies that stain molecule CD117 (c-kit). Other possible diagnostic markers of GIST are CD34, DOG-1, desmin, vimentin, MSA, S100. Ki-67 is a marker for detecting the GIST malignancy potential. There is a possibility to diagnose GIST in stomach and intestinal tract at the early stage of progression with further endoscopic minimally invasive treatment. A retrospective evaluation of the diagnostic findings and outcomes of mini-invasive treatment of GIST (Medical Centre "Oberig" for 2008 — 2015) was carried out. Before the surgical operation all patients underwent esophagogastroduodenoscopy, videocolonoscopy and endoscopic enteral biplane ultrasound examination to exclude the possibility of the tumour invasion. 10 cases of non-epithelial tumours of gastrointestinal tract were diagnosed by endoscopy: 8 (80%) of them were classified as GIST and 2 (20%) were classified as leiomyomas. 4 GISTs (50%) were localized in the stomach, 2 (12, 5%) were detected in the small intestine, 1 (12, 5%) was found in ascending colon, 2 (25%) were in rectum. Leiomyomas were found in oesophageal region. All tumours were removed by endoscopic submucosal dissection within healthy tissue that was confirmed by morphological examination. We used the immunohistochemical markers for diagnosis of gastrointestinal stromal tumours and leiomyomas and for detection the malignancy potential of GIST.

УДК 617.54-089.168-002

Sheyko V.D., Dolzhkovyy S.V., Prykhidko R.A., Kalenyuk D.O.

FREQUENCY OF SIRS OCCURRENCE IN PATIENTS WHO HAVE UNDERGONE THORACOTOMY

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

Development of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) can considerably complicate patients' condition, leading to multiple organ failure or immunosuppression with high probability of purulent complications as a result of compensatory CARS arising in the most severe cases. Relatively traumatic operational access is one of the thoracic patients' treatment peculiarities. This fact along with main surgical intervention can result in the SIRS development. The aim of our study was to assess occurrence rate of SIRS and the severity of its separate components in patients who have undergone thoracotomy. The study involved case histories of 62 patients who got treatment at the Thoracic Department of the Regional Poltava Hospital during 2014 year. The case histories were retrospectively analyzed. Patients, included into the study, were divided into two groups: I group was made up of the patients with purulent pathology of lungs and pleura; II group involved the patients who had had surgical operation caused by aseptic pleuropulmonary diseases. SIRS occurrence in postoperative period was observed in the majority of the patients who have undergone thoracotomy that can be explained by operative access made without any correlation with the type of surgical operation. Considering higher values of WBC count, percentage of immature neutrophils and longer SIRS duration in postoperative period among the patients with aseptic pleuropulmonary diseases it may be recommended to include non-steroidal anti-inflammatory drugs into the treatment course of such patients.

Key words: thoracotomy, SIRS, occurrence.

НДР кафедри хірургії №2 ВДНЗУ «УМСА» «Лікування та профілактика гнійно-септичних ускладнень в умовах гіпердинамічного системного запалення при гострій хірургічній патології» (держреєстрація № 0111U006299)

Introduction

Noticeable postoperative complications are reported to develop in more than one fifth of patients who have undergone non-cardiac thoracic operations. It results in prolonged hospital staying and requires additional expenses [1]. One of the most severe postoperative complications is systemic inflammatory response syndrome (SIRS), which can considerably aggravate patients' condition. If the SIRS response is quite pronounced, early onset of multiply organ failure (MOF) can develop that often leads to fatal outcomes, but in many cases timely intensive care helps to overcome critical conditions

and to survive the initial insult. As time proceeds, certain aspects of SIRS are intentionally down-regulated to minimize autogenous tissue injury. As a consequence, critically ill patients can develop severe immunosuppression caused by malfunctioning of adaptive immune system [2].

According to Ward et al., "CARS, similar to SIRS, is a complex and incompletely defined pattern of immunologic responses to severe insult. The difference was that while SIRS was a pro-inflammatory syndrome that seemed tasked with killing infectious organisms through activation of the immune system, CARS was a systemic deactiva-