

На правах рукописи

Солодкий Андрей Владимирович

**Гастроинтестинальные стромальные опухоли.
Диагностика и хирургическое лечение.**

14.01.17 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2013

**Работа выполнена в ФГБУ «Институт хирургии им.А.В.
Вишневского» Минздрава России**

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Кригер Андрей Германович

Официальные оппоненты:

Ветшев Петр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, Национального Медико-Хирургического центра им. Н.И.Пирогова, Минздрава России, заместитель генерального директора по лечебной и научно-образовательной части.

Горский Виктор Александрович – доктор медицинских наук, профессор, Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, Минздрава России, кафедры экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета.

Ведущая организация:

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Защита состоится «19» декабря 2013 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета Д.208.124.01 при ФГБУ «Институт хирургии им.А.В. Вишневского» Минздрава России.

Адрес: 117977, Москва, ул. Б. Серпуховская, д.27

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России

Автореферат разослан «___» _____ 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

Шаробаро Валентин Ильич

Актуальность проблемы

В последнее время среди опухолей желудочно-кишечного тракта мезенхимального происхождения наибольший интерес вызывают гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО). В большинстве европейских стран заболеваемость ГИСО составляет не менее 15 случаев на 1 млн. населения, при этом 20-45% этих опухолей являются злокачественными (Fletcher C.D., et al., 2002; Goettsh W.G., et al., 2005; Nilsson B., et al., 2005). Можно предположить, что в России должно регистрироваться около 1.400-2.800 случаев заболеваемости ГИСО ежегодно. С 2009 года в нашей стране на базе ведущих учреждений онкологического профиля началось создание единого реестра заболеваемости ГИСО.

ГИСО могут развиваться в любом отделе желудочно-кишечного тракта, но наиболее часто встречаются в желудке (60-70%) и тонкой кишке (25-35%) (Greenson J.K., et al., 2005).

Вопросам диагностики и хирургического лечения больных с ГИСО посвящено достаточно много работ как отечественных, так и зарубежных авторов. Однако, анализ современных литературных данных показал, что недостаточно освещенными является ряд вопросов: не определен наиболее информативный комплекс современных методов диагностики, позволяющий обосновать тактику лечения, разноречивы суждения в выборе метода и объема хирургического лечения.

Отсутствие специфических клинических симптомов ГИСО заметно усложняет их диагностику (Miettinen M., et al., 2000; Głuszek S., et al., 2004).

Полное понимание патоморфологии ГИСО является основополагающим при определении тактики лечения. Окончательное заключение о морфологической структуре опухоли формируется на основании гистологического и иммуногистохимического исследований. Крайне важным

является значимость клинико-морфологических и иммуногистохимических факторов влияющих на прогноз и выбор тактики лечения больных с ГИСО.

Необходимость хирургического лечения больных ГИСО в настоящее время не вызывает сомнений. Однако, спорными остаются вопросы выбора характера и объема хирургического лечения для локализованных и местнораспространенных форм ГИСО.

Отсутствует единство мнений об объеме хирургического вмешательства при ГИСО желудка и двенадцатиперстной кишки. Требуют своего разрешения вопросы о правомочности проведения органосберегающих операций. Учитывая неуклонный рост миниинвазивных методов хирургического лечения, актуальным является роль миниинвазивных методов вмешательств в хирургическом лечении больных с ГИСО.

Больным с неоперабельными местнораспространенными и/или метастатическими ГИСО наряду с хирургическим лечением проводится таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназ (Иматиниб мезилат).

Поскольку по данным мировой литературы при местно-распространенных ГИСО частота рецидивов после радикальных операций приближается к 35% (De Matteo R.P., et all., 2000; Gupta M., et all., 2006). Актуальным является изучение хирургического метода в комплексном лечении данной категории больных.

Цель исследования

Оптимизация диагностики и выбора метода оперативного лечения у больных с ГИСО желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишок.

Задачи исследования:

1. Уточнить роль и место инструментальных методов исследования в дифференциальной диагностики ГИСО.
2. Оптимизировать тактику хирургического лечения, методы и объем оперативного вмешательства у больных с ГИСО желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишок.

3. Определить прогностическую значимость клинико-морфологических и иммуногистохимических факторов ГИСО.

Научная новизна

На основе изучения данных инструментальных методов диагностики, уточнен алгоритм обследования больных с ГИСО. Описаны наиболее характерные для ГИСО желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишки признаки, выявляемые при различных методах инструментальной диагностики (ультразвуковое исследование, эндоскопическое ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография).

В зависимости от локализации опухоли описаны морфологические и иммуногистохимические особенности ГИСО и факторы влияющие на прогноз лечения больных с ГИСО желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишки.

Подготовлены предложения по оптимизации тактики хирургического лечения больных с ГИСО желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишки, выбору метода и объема оперативного лечения в зависимости от иммуногистохимических и морфологических особенностей, размера и локализации опухолей.

Практическая значимость

Сформулированный в работе алгоритм обследования а так же диагностические критерии ГИСО дают возможность на дооперационном этапе определить предположительный морфологический тип опухоли. Обоснована возможность и необходимость выполнения различного объема оперативных вмешательств от органосберегающих (в том числе миниинвазивных) до стандартных резекционных при ГИСО различной локализации.

Внедрение полученных результатов

Предложенный в работе алгоритм обследования и диагностические критерии ГИСО, а также критерии выбора характера и объема хирургического

вмешательства внедрены в практику отдела абдоминальной хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского.

Положения, выносимые на защиту

1. Ввиду отсутствия у больных с ГИСО специфических клинических симптомов, важное место в дооперационной диагностике принадлежит комплексу инструментальных методов исследования, среди которых наибольшей чувствительностью обладает компьютерная томография с контрастированием 0,92 (92%) и эндоскопическое ультразвуковое исследование 0,84 (84%).
2. При выборе метода оперативного лечения у больных с ГИСО желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишки, необходимо учитывать локализацию, размеры, наличие или отсутствие инвазии и потенциал злокачественности опухоли.
3. Локализация ГИСО в двенадцатиперстной и тонкой кишке является прогностически неблагоприятным фактором влияющим на отдаленные результаты хирургического лечения.

Апробация результатов исследования

Апробация материалов и результатов диссертационного исследования прошла на заседании проблемной комиссии по абдоминальной хирургии ФГБУ «Институт Хирургии им. А.В.Вишневского» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 2 научных работы в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Объем научной работы

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 41 рисунком. Список

литературы содержит 9 русскоязычных источников и 88 публикации на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика клинических наблюдений.

Аналізу подвергнуты результаты обследования и лечения 45 больных ГИСО, наблюдавшихся в Институте хирургии им. А.В.Вишневского с 2006 по 2012 гг. Во всех случаях диагноз подтвержден данными гистологического и иммуногистохимического исследования удаленной опухоли. Среди больных ГИСО преобладали женщины 27 (60%), мужчин было 18 (40%). Возраст больных колебался от 30 до 82 лет, составляя в среднем $59,20 \pm 9,52$ лет. Подавляющее большинство пациентов было зрелого и пожилого возраста. Распределение больных по полу и возрасту представлено на рисунке 1 и рисунке 2.

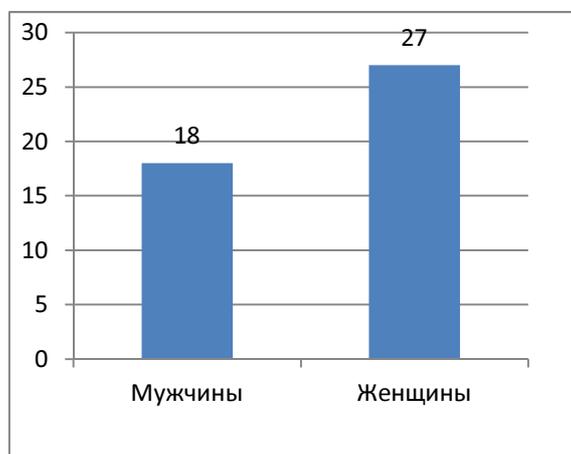


Рисунок 1. Распределение больных по полу

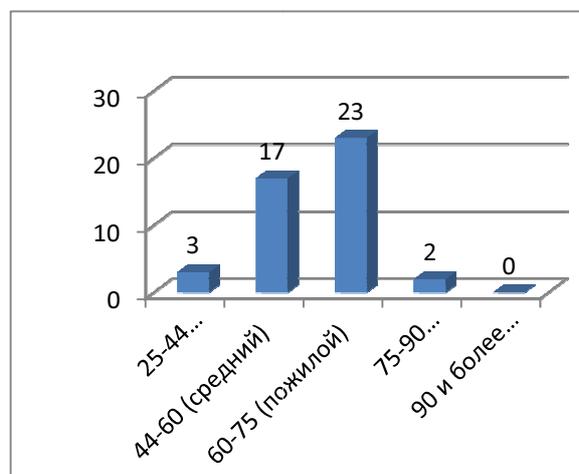


Рисунок 2. Распределение больных по возрасту

Все больные, поступавшие в стационар с подозрением на наличие ГИСО, подвергались комплексному клиническому и инструментальному обследованию. В 1 наблюдении ГИСО явилась случайной находкой при обследовании по поводу другого заболевания.

Сопутствующие болезни выявлены у 41 больного. Основными были очаговые образования печени (кисты, гемангиомы) (11), ишемическая болезнь сердца (10), гипертоническая болезнь (9), желчнокаменная болезнь (9), артериальная гипертензия (5), сахарный диабет (5), хроническая постгеморрагическая анемия (4), рецидивирующие ЖКК (4), атеросклеротическая аневризма инфраренального отдела аорты (3), хронический панкреатит (3), хронический гепатит С (3), хронический аппендицит (1), механическая желтуха (1), очаговые образования щитовидной железы (1), нейрофиброматоз 1 типа (1). От 2 до 5 сопутствующих заболеваний было у 15 больных.

Из 45 больных ГИСО опухоль локализовалась в желудке у 30 больных (67%), двенадцатиперстной кишке – 8 (18%), тонкой кишке – 7 (16%). Рисунок 3.

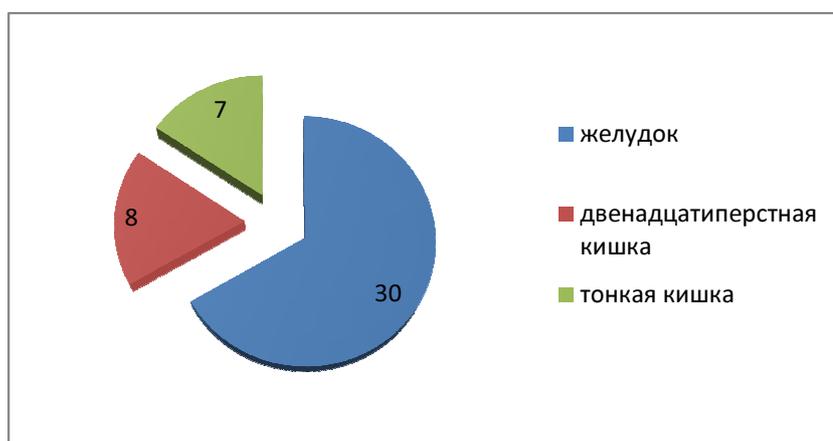


Рисунок № 3. Локализация ГИСО

Размеры опухоли при различной локализации колебались от 0,5 см до 30 см, составляя в среднем 5,5 см. Рисунок № 4.

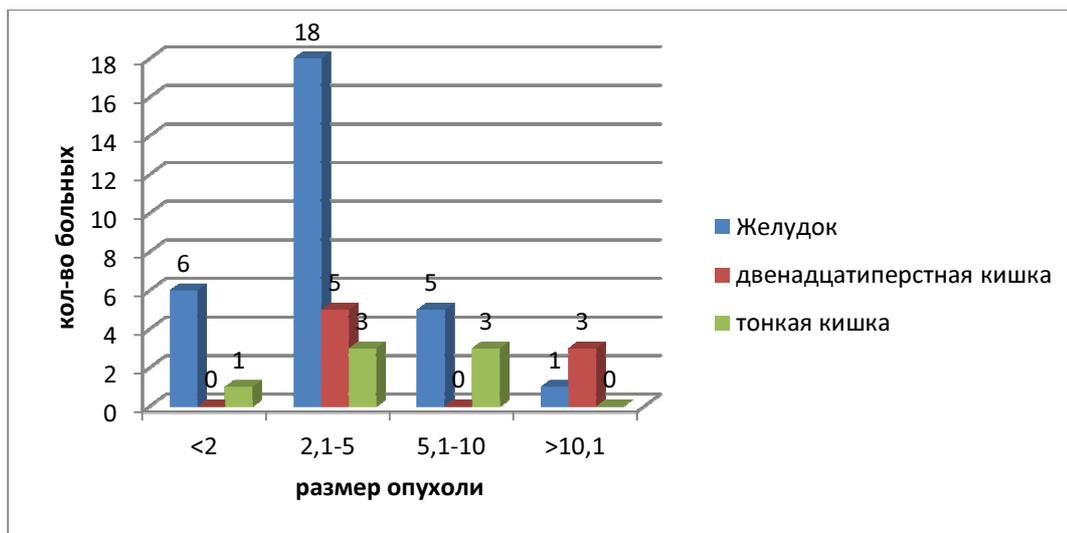


Рисунок № 4. Размеры опухоли при различной локализации ГИСО

Методы исследований

Комплексное обследование больных перед операцией включало в себя стандартный набор клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, использующийся в Институте хирургии им. А.В.Вишневского (эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография, эндоскопическое ультразвуковое исследование).

Клиническое обследование включало оценку жалоб пациентов, сбор анамнеза и физикальный осмотр.

При сборе анамнеза делался акцент на длительность заболевания, характер его прогрессирования, результаты амбулаторных методов исследования, выполненных на догоспитальном этапе, наличие или отсутствие снижения массы тела. Также учитывались сопутствующие заболевания, перенесенные оперативные вмешательства, аллергоанамнез, семейный анамнез.

Оценка диагностической значимости инструментального метода исследования проводится по формулам (чувствительность, специфичность, точность).

$$\text{Чувствительность} = \text{ДП} / \text{ДП} + \text{ЛО};$$

$$\text{Специфичность} = \text{ДО} / \text{ДО} + \text{ЛП};$$

Общая точность ДП+ДО/ДП+ДО+ЛП+ЛО.

Где ДП – достоверноположительный диагноз. ДО – достоверноотрицательный диагноз. ЛП – ложноположительный диагноз. ЛО – ложноотрицательный диагноз.

Учитывая что у 176 больных которые были оперированных в институте хирургии им. А.В. Вишневского в период с 2006-2012 гг. по поводу различных опухолей желудка двенадцатиперстной и тонкой кишок, не было не одного случая ложно положительной дооперационной инструментальной диагностики ГИСО. В связи свыше изложенном в группе больных относящихся к материалам настоящего исследования (45 больных), оценивалась только чувствительность метода исследования.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости с дуплексное сканирование (ДС) артерий и вен брюшной полости и забрюшинного пространства и сосудов образования в В-режиме выполнялось на аппаратах «Voluson 730 pro V» фирмы General Electric (США), «Sonoline Elegra», «Sonoline Sienna» фирмы Siemens (Германия) с мультисекторными датчиками на частоте 3,5 МГц. При выявлении опухоли оценивалась его локализация, размеры, контуры, эхогенность, структура, наличие или отсутствие капсулы, а также отношение к окружающим органам. Для оценки проходимости вен и артерий этой зоны проводили исследование в режимах цветового доплеровского картирования и энергии отраженного доплеровского сигнала. Также проводили качественный и количественный анализ кровотока в венах и артериях. Основными качественными критериями при оценке кровотока являлись форма волны и тип течения крови (ламинарный, турбулентный). Количественными критериями оценки венозного кровотока являлись линейная (ЛСК) и объемная (ОСК) скорости кровотока. На основании полученных данных делалось заключение о степени васкуляризации опухоли, контакте ее с магистральными сосудами, наличии признаков инвазии в стенку сосуда, признаков гемодинамически значимой компрессии сосуда опухолью.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование выполнялось аппаратом Olympus GF UM 160 с механическим датчиком и Fujinon EG 530 UR с электрическим конвексным датчиком. При выявлении опухолевого образования определялась его локализация, размеры, структура, контуры, наличие инвазии в магистральные сосуды и окружающие органы, увеличение лимфатических узлов.

Интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ) выполнялось во время хирургического вмешательства для уточнения локализации опухоли, количества опухолевых очагов при мультифокальном характере роста, оценки инвазии опухоли в окружающие органы и магистральные сосуды. Исследование выполнялось аппаратом «Profocus» фирмы BK Medical.

Эндоскопическое исследование пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки выполнялось по общепринятой методике аппаратами фирмы «Olympus» (Япония). При осмотре обращалось внимание на состояние пищеводно-кардиального перехода, оценивалось наличие и степень варикозного расширения подслизистых вен, характер желудочного содержимого, состояние слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки. Оценивалась форма и функция привратника, наличие опухоли, наличие сдавления извне желудка и двенадцатиперстной кишки, наличие изъязвлений, наличие дуоденогастрального рефлюкса и косвенных признаков гастро- или дуоденостаза.

Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости осуществлялась на аппаратах «Secura» и «Tomoscan SR 7000» фирмы Philips (Германия) по стандартной методике с получением 5 мм срезов и шаге томографирования 10 мм в аксиальной проекции. Контрастное усиление выполняли путем болюсного введения неионного контрастного препарата в кубитальную вену с помощью автоматического иньектора СТ 9000 при исследовании больных на томографе «Secura». Изображение оценивали в нативную, артериальную, венозную и отсроченную фазы исследования.

Использовали стандартный протокол введения контрастного препарата: нативная, артериальная (на 25-й секунде), венозная (на 45-й секунде), отсроченная (на 180-240-й секунде) фазы. Мультиспиральную КТ (МСКТ) органов брюшной полости осуществляли на аппарате «Brilliance» фирмы Philips (Голландия) по стандартной методике с получением 5-9 мм срезов в трансверзальной, сагиттальной и аксиальной проекциях. При выполнении МСКТ на томографе «Brilliance» болюсное контрастное усиление осуществляли с помощью инжектора Mallincrodt Tyco Medtad Spectris с функцией «bolus-tracking», которая обеспечивала начало исследования в артериальную фазу при достижении концентрации контрастного препарата в брюшной аорте, соответствующей плотности 100 ед. Н. Использовался стандартный протокол введения контрастного препарата: нативная, артериальная (на 10-й секунде), венозная (на 42-й секунде), отсроченная фазы (на 180–200-й секунде). При выполнении СКТ и МСКТ исследований использовали следующие неионные контрастные препараты: «Омнипак» – 350, «Оптирей» – 350, «Визипак» – 320, «Ультравист» – 300. Объем вводимого контрастного препарата 100 – 150 мл, скорость введения 3 – 5 мл в секунду.

Применение КТ позволяло получить четкое изображение пораженного органа, провести денситометрический анализ неизменной и склерозированной ткани и патологических образований, выявлять, дифференцировать и устанавливать локализацию, распространенность патологического процесса. В случае определения опухолевого образования оценивалась его локализация, размеры, форма, структура, контуры, наличие или отсутствие капсулы. Плотность опухоли оценивалась как в нативную фазу, так и в артериальную, венозную и отсроченную при болюсном контрастном усилении. Помимо характеристик собственно опухоли определялось наличие инвазии ее в магистральные сосуды, а также в окружающие органы; наличие увеличенных лимфатических узлов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости выполнялась на аппарате «Philips Intera 1,0 T». МРТ выполняли больным в качестве альтернативы КТ у пациентов с нарушением функции почек и непереносимостью йодосодержащих контрастных веществ. Кроме того, МРТ использовали для оценки распространенности процесса в полости малого таза. МР-критериями диагностики ГИСО являлись: гипоинтенсивное образование в T1-режиме, усиление интенсивности сигнала на SPAIR –последовательностях по сравнению с T2-взвешенными изображениями.

Морфологическое исследование проводилось как интраоперационно (срочное гистологическое исследование), так и в плановом порядке. По данным срочного гистологического исследования оценивалась предположительная морфологическая структура опухоли, а также, что более важно, наличие опухолевых клеток в краях резекции. По данным планового гистологического исследования уточнялась гистологическая структура опухоли, ее дифференцировка и степень злокачественности. По принятым в Институте хирургии им. А.В.Вишневского методикам после фиксации микропрепарата гистологические срезы окрашивались гематоксилин-эозином, пикрофуксином (по Ван-Гизону), резорцин-фуксином (по Харту), импрегнировались азотнокислым серебром (по Гордону-Свитсу). При проведении исследования микропрепараты изучали в режиме световой микроскопии при различных увеличениях. Дифференциальная диагностика ГИСО проводилась путем иммуногистохимического исследования гистологических препаратов опухолей с набором антител к CD117, CD34, DOG1, гладкомышечному актину, S100 протеину, виментину и другим маркерам гладкомышечной и нейрогенной дифференцировки главным научным сотрудником отделения патологической анатомии д.м.н. О.В. Паклиной. Для оценки пролиферативной активности опухолей проводилось иммуногистохимическое окрашивание гистологических срезов с антителами к маркеру Ki-67 (MIB1).

Из лабораторных методов исследования использовались клинические анализы крови, мочи, биохимическое исследование крови, которые проводились по общепринятым методикам.

Для статистической обработки информации использовали пакет статистических программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., USA). Для бинарных величин рассчитывался шанс возникновения события и 95% доверительный интервал.

Результаты исследования

Клиническая картина

Проведенный анализ клинических проявлений ГИСО показал отсутствие специфических и, тем более, патогномоничных симптомов. При небольших размерах опухолей, располагавшихся в пределах стенки кишечной трубки, у 13 (28,89%) больных какие-либо симптомы отсутствовали. Клиническая симптоматика была отмечена у 32 (71,11%) больных.

Наиболее частым клиническим проявлением ГИСО, вне зависимости от размера и локализации опухоли, являлось наличие болевого синдрома. Боли в животе отмечали 14 больных. Боли носили ноющий неинтенсивный характер, были непостоянными и локализовались в верхних отделах живота.

Постоянные ноющие боли в животе, сопровождавшиеся субфебрильной температурой отметили 2 пациентов с опухолями больших размеров, что можно объяснить имевшимся распадом паренхимы опухоли и перифокальным воспалением. У этих же больных при пальпации определялись умеренно болезненные эластичные опухолевые конгломераты.

Помимо болей в животе, у больных ГИСО встречались такие неспецифических жалобы, как слабость (13), чувство дискомфорта в верхних отделах живота (6), чувство тяжести в эпигастральной области (3), снижение массы тела (3), вздутие живота (1), изжога (1).

Желудочные или кишечные кровотечения, обусловленные изъязвлением опухоли, отмечены 5 больных, при этом размеры опухолей колебались от 3 до 10 см. Кровопотеря проявлялась хронической постгеморрагической анемией у 4 больных, бледность кожного покрова у 1 больного, рвота «кофейной гущи» была у 3 больных.

Лишь у 3 больных, у которых размеры опухоли достигли диаметра 12,15, 30см, были симптомы, свидетельствующие о нарушении транзита химуса – схваткообразные боли, возникающие после приема грубой растительной пищи, ощущение «урчания и бурления» в животе, периодическое вздутие живота.

Инструментальные методы исследования

Эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки выполнено у 38 (84,44%) больных. Заподозрить наличие опухоли удалось у 23 (60,52%). При этом основным характерным признаком являлась деформация стенок или наличие изъязвления у 8 (17,77%) пациентов. Чувствительность метода составила 0,61 (61%)

Из 45 больных ГИСО, УЗИ брюшной полости выполнено 29 (64,44%) пациентам. Заподозрить наличие опухоли удалось у 24 (82,7%). При первичном трансабдоминальном УЗИ выявить опухоль менее 30 мм нам не удалось ни в одном случае. Чувствительность метода составила 0,82. Характерными УЗ-признаками ГИСО являлось наличие округлого образования с четкими ровными контурами средней эхогенности, смещаемого при дыхании и изменении положения тела пациента. При наличии деструкции паренхимы (как правило, при размерах опухоли более 5 см) она выглядела как образование с гипо- и анэхогенной зоной в центре.

ЭндоУЗИ выполнено 26 (57,78%) из 45 больных ГИСО. Заподозрить наличие опухоли удалось у 22 (84,6%). ЭндоУЗИ выполнялось в сложных случаях диагностики при малых размерах опухолей с локализацией, преимущественно, в желудке и двенадцатиперстной кишке. Чувствительность

метода составила 0,84. Характерными признаками ГИСО являлась гипоехогенная неоднородная структура с неровным контуром, расположенная в 4-эхо (мышечном) слое стенки полого органа.

КТ с болюсным контрастным усилением у больных ГИСО выполнена в 40 (88,89%) наблюдениях. Заподозрить наличие опухоли удалось у 37 (92,5%) больных. Чувствительность метода составила 0,92. Характерные КТ признаки: однородное, четко очерченное гиперваскулярное интрамуральное образование с гомогенным ослаблением контрастирования и средней степенью накопления контрастного вещества

Охват больных вышеуказанными методами исследования был неполным и составил: 84,44% при эндоскопическом исследовании; 64,44% при трансабдоминальном УЗИ; 57,78% при ЭндоУЗИ; 88,89% при КТ с контрастированием. По крайней мере это свидетельствует об отсутствии четкого алгоритма обследования группы больных с ГИСО. Представляется целесообразным проведение эндоскопического исследования, трансабдоминального УЗИ и КТ с контрастированием у всех больных ГИСО, а в сложных случаях диагностики при малых размерах опухолей с локализацией, преимущественно, в желудке и двенадцатиперстной кишке выполнение ЭндоУЗИ.

Патоморфологическое исследование

В исследованном материале веретенноклеточный тип строения обнаружен в 41 (91,1%) случае из 45. Эпителиоидно-клеточный в 4 (8,9%) случаях, в 3 случаях локализован в желудке и в 1 случае в двенадцатиперстной кишке. Смешанного варианта строения ГИСО в настоящем исследовании не обнаружено (таблица 1).

Таблица 1.

**Различные типы строения ГИСО
в зависимости от локализации**

| Гистологический тип стромальных опухолей ЖКТ | Локализация стромальных опухолей ЖКТ (%) | | |
|--|--|-----|--------------|
| | Желудок | ДПК | тонкая кишка |
| Веретеночлечный | 27 | 7 | 7 |
| Эпителиоидночлечный | 3 | 1 | 0 |

В 7 (15,6%) случаях присутствовали некрозы опухоли. Выявлена прямая зависимость между размерами опухолевого узла и наличием некрозов ($r=0,79$; $p=0,0002$).

Большинство 21 (46,66%) стромальных опухолей желудка с размерами образования до 5 см имели низкую митотическую активность (до 5 митозов в 50 ПЗ). 4 опухоли с локализацией в двенадцатиперстной кишке образования с размерами до 5 см, и 2 с размерами более 10 см в диаметре имели высокую митотическую активность (более 5 митозов в 50 ПЗ). В 5 случаях размер образования при стромальной опухоли локализованной в тонкой кишке не превышал 5 см, в 1 случае не более 10 см в диаметре, имели низкую митотическую активность (до 5 митозов в 50 ПЗ).

Таким образом, согласно критериям диагностики категорий «риска агрессивности» предложенной С. Fletcher и М. Miettinen (таблица 2), опухоли очень низкого и низкого потенциала злокачественности среди ГИСО желудка были у 21 (46,66%) больного, среднего у 7 (15,55%) больных и высокого риска всего у 2 (4,44%) больных. Среди ГИСО двенадцатиперстной кишки и тонкой кишки преобладали опухоли со средним и высоким риском у 8 больных из 15-ти (таблица 3).

Таблица 2.

Критерии диагностики категорий «риска агрессивности»

(С. Fletcher и соавт., 2002; М. Miettinen и соавт., 2002, 2005).

| Степень риска агрессивности (злокачественности) | Размеры опухоли | Митотический индекс (число митозов в 50 полях зрения при увеличении 400) |
|--|--------------------|--|
| Очень низкий риск | < 2 см | < 5 |
| Низкий риск | 2–5 см | < 5 |
| Средний риск | < 5 | 6–10 |
| | 5–10 см | < 5 |
| Высокий риск | > 5 см | > 5 |
| | > 10 см | любой |
| | Любой | > 10 |

Таблица 3.

Риск прогрессии ГИСО различной локализации

| Риск | Желудок (n=30) | Двенадцатиперстная кишка (n=8) | Тонкая кишка (n=7) |
|--------------|----------------|-----------------------------------|-----------------------|
| Очень низкий | 4 | 0 | 0 |
| Низкий | 17 | 2 | 5 |
| Средний | 7 | 2 | 1 |
| Высокий | 2 | 4 | 1 |

Распределение по степени злокачественности (Grade) с использованием системы, предложенной для сарком Федерацией французских национальных онкологических центров – FNCLCC (Guillou L., et al., 1997) не выявило каких-

либо закономерностей. 73 % случаев (33/45) опухолей оказались в группе Grade 1, а 9 (20%) – в Grade 2 и только 3 опухоли в Grade 3 (рисунок 5).

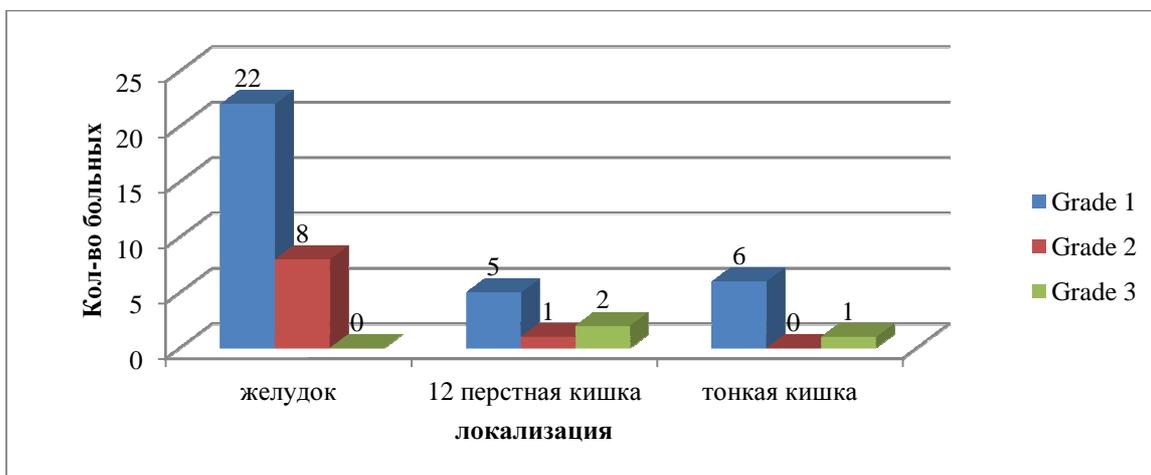


Рисунок 5. Разделение по степени гистологической злокачественности.

Представлены иммуногистохимические особенности ГИСО в зависимости от степени выраженности маркеров CD 117, CD 34, гладкомышечного актина (рисунок 6).

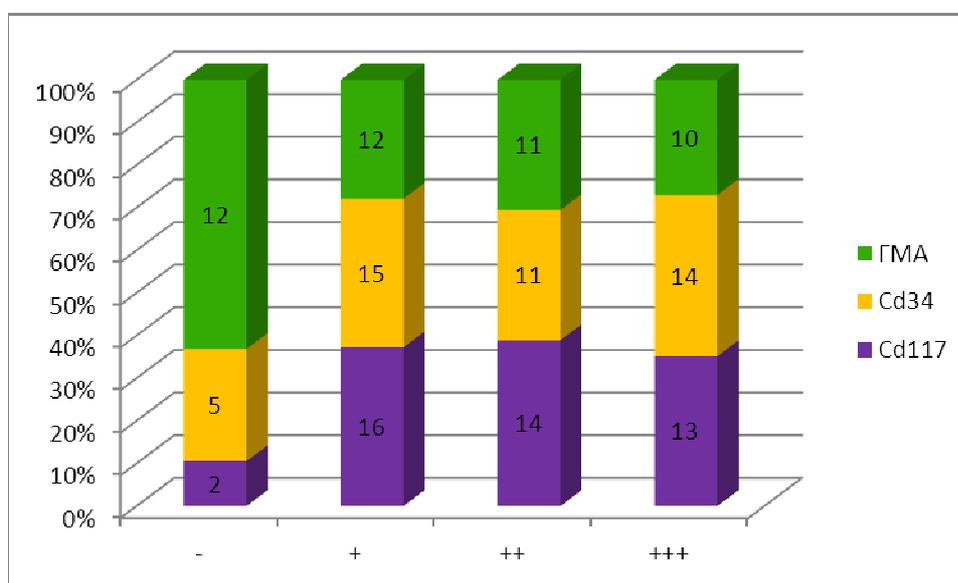


Рисунок 6. Степень выраженности маркеров

Экспрессия DOG1 наблюдалась у 45 (100%) больных со стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта. При этом у 38 (84,4 %) больных отмечена выраженная реакция (+++), у 6 (13,3 %) умеренно-выраженная

реакция (++)), в 1 случае - слабая реакция (+). Экспрессия CD117 наблюдалась у 43 (64,4%) больных со стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта. При этом в 28,9% отмечена выраженная реакция (+++), в 31,1% – умеренно-выраженная реакция (++)), в 4,4% - слабая (+). При определении эффективности маркеров CD117 в сравнении с DOG1 чувствительность составила 90%, а специфичность-100%. Следует отметить, что оба маркера обладают высокой эффективностью при фенотипировании ГИСО.

Экспрессия CD34 выявлена у 40 (88,9%) больных. При этом в 31,1% отмечена выраженная реакция (+++), в 24,5% – умеренно-выраженная реакция (++)), в 33,3% - слабая (+). Экспрессия гладкомышечного актина обнаружена в 73,3% наблюдениях. При этом в 22,2% отмечена выраженная реакция (+++), в 24,4% – умеренно-выраженная реакция (++)), в 26,7% - слабая (+).

Таким образом проведенный анализ показал что применение системы FNCLCC при градации ГИСО по степени злокачественности не соответствует, часто, биологическим особенностям роста опухоли и, поэтому, не может быть признано целесообразным для диагностики их прогноза.

Проведенный анализ показал, что опухоли очень низкого и низкого потенциала злокачественности среди ГИСО желудка были у 21 (46,66%) больного, среднего у 7 (15,55%) больных и высокого риска всего у 2 (4,44%) больных. Среди ГИСО двенадцатиперстной кишки и тонкой кишки преобладали опухоли со средним и высоким риском у 8 больных из 15-ти.

Учитывая выше сказанное, в гистологическом заключении необходимо указывать размер опухоли, локализацию, морфологический вид, митотический индекс (количество митозов в 50 полях зрения при большом увеличении). Учет потенциала злокачественности опухоли, позволяет выбрать оптимальную тактику хирургического лечения и крайне важен для проведения адьювантной и неoadьювантной таргетной терапии, что значительно повышает эффективность комплексного лечения больных ГИСО.

Хирургическое лечение

По материалам нашего исследования все больные 45 (100%) были оперированы. Размеры опухоли варьировали от 0,5 см до 30 см, составляя в среднем $5,49 \pm 5,08$ см. Больных с опухолями свыше 10 см было 4 (8,88%). В зависимости от размера, локализации опухоли, наличия или отсутствия предоперационных и интраоперационных признаков злокачественности (местнораспространенная форма, инвазия в окружающие структуры) выполнялись различного объема хирургические вмешательства как органосохраняющие, так и стандартные вмешательства, используемые при лечении злокачественных опухолевых поражений. У большинства (62%) больных оперативные вмешательства были выполнены традиционным открытым доступом. В структуре проведенных оперативных вмешательств преобладали экономные резекции органов - 73,3%.

В нашей работе в структуре органосохраняющих вмешательств миниинвазивные (лапароскопические, включая робот-ассистированные) экономные атипичные резекции органа произведены у 17 (37,78%) больных (88,23% всех органосохраняющих операций). Размеры опухоли варьировали от 2 см до 7 см, составляя в среднем $4,03 \pm 1,51$ см. Тактическое решение в пользу миниинвазивной операции принималось только в тех случаях, когда размеры опухоли не превышали 7 см и отсутствовали признаки прорастания ГИСО за пределы капсулы. Операции производили лапароскопическим (11) или робот-ассистированным (6) методами.

В ситуациях, когда были признаки прорастания опухоли за пределы капсулы (5 больных), или происходило повреждение капсулы при мобилизации опухоли (2 больных) выполнили экстирпацию большого сальника. В остальных случаях большой сальник не удаляли. В структуре оперативных вмешательств преобладали операции на желудке (66,66%). Практически при всех случаях ГИСО локализованных в желудке (28 из 30 больных) выполнялись органосохраняющие операции, из них у 15 больных выполнены

миниинвазивные вмешательства. Резекции двенадцатиперстной и тонкой кишок произведены 13 (28,88%) больным. Панкреатодуоденальные резекции (ПДР) с экстирпацией большого сальника при больших размерах ГИСО желудка и двенадцатиперстной кишки с прорастанием в поджелудочную железу, произведены 2 больным.

В ближайшем послеоперационном периоде осложнения возникли у 6 (13,33%) больных. Летальных исходов в послеоперационном периоде не было.

Ближайшие и отдаленные результаты лечения

Оценка отдаленных результатов лечения произведена у 32 (71,11%) больных в сроки от 3 до 60 месяцев после операции. Результаты лечения оценивались после проведения ряда методов исследования (УЗИ, ЭндоУЗИ, КТ, МРТ), как в амбулаторных условиях, так и при госпитализации больных в Институт хирургии им. А.В. Вишневского. Представлены сроки наблюдения в зависимости от локализации опухоли (рисунок 7).

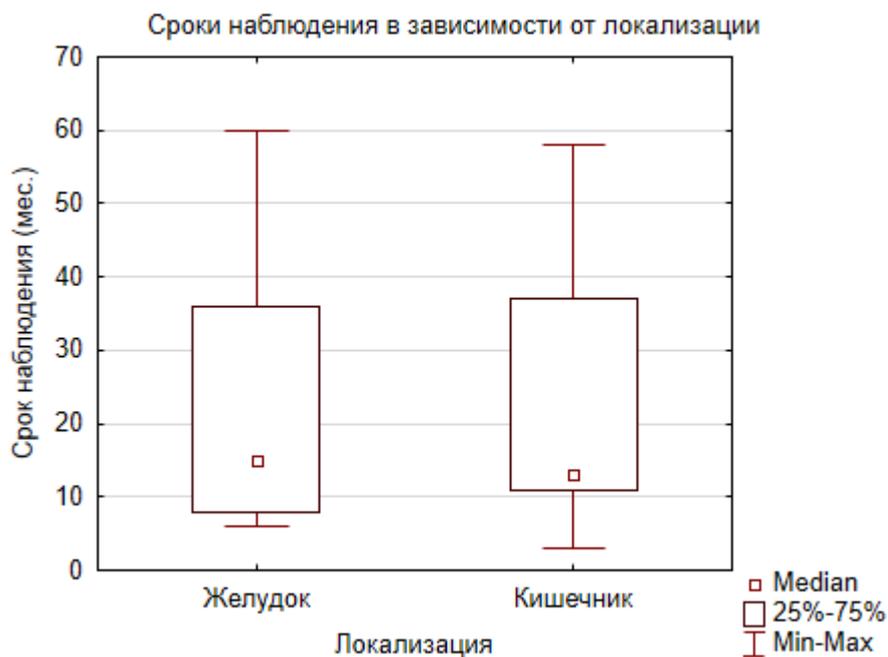


Рисунок 7. Сроки наблюдения при различной локализации ГИСО

Срок наблюдения пациентов с локализацией опухоли в желудке составил 15 [8; 36] месяцев, с локализацией в кишечнике 13 [11; 37] месяцев (указаны медиана и квартили).

При оценке отдаленных результатов установлено, что 28 (87,5±5,8%) больных живы. При этом максимальный период жизни после операции составил 60 месяцев у больного, перенесшего атипичную резекцию желудка.

Умерло 4 (12,5±5,8%) больных. От прогрессирования заболевания умерло 2 (6,25±4,3%) больных в сроки 3 и 54 месяца после оперативного вмешательства.

В первом наблюдении умер больной 60 лет спустя 10 месяцев после атипичной резекции желудка, с дистальной резекцией поджелудочной железы, спленэктомией по поводу ГИСО желудка большого размера (около 20 см в диаметре).

Во втором наблюдении умер больной 62 года спустя 3 месяца после паллиативной гастропанкреатодуоденальной резекции с резекцией поперечной ободочной кишки, по поводу ГИСО двенадцатиперстной кишки (около 30 см в диаметре).

От сопутствующих заболеваний умерло 2 (6,25%) больных в сроки 9 и 13 месяцев после оперативного вмешательства.

По данным инструментальных методов исследования (КТ, МРТ), выполненных при госпитализации прогрессирование заболевания выявлено у 3 (6,67%) больных.

У больной 65 лет, перенесшей атипичную резекцию, по поводу локализованной формы ГИСО желудка, выявлено прогрессирование заболевания, проявившееся при КТ и МРТ брюшной полости, в виде множественного метастатического поражения печени, выявленного через 49 месяцев после оперативного вмешательства.

У больного 61 года, с метастатической формой ГИСО двенадцатиперстной кишки, перенесшего резекцию двенадцатиперстной кишки, через 54 месяца

после оперативного вмешательства, выявлено прогрессирующее заболевание, проявившееся в виде роста метастатического очага 8 сегмента печени, выявленного.

В одном наблюдении у больной 39 лет, перенесшей резекцию дистальной части вертикальной ветви двенадцатиперстной кишки, выявлено прогрессирующее заболевание, выявленное через 11 месяцев после оперативного вмешательства. У больной были выявлены множественные гиперваскулярные образования брюшной полости, париетальной брюшины, печени, тонкой кишки.

Выживаемость больных в разные сроки наблюдения отражена в таблице 4.

Таблица 4.

Выживаемость больных с ГИСО

| Сроки с момента проведения операции | Количество больных | | |
|-------------------------------------|--------------------|--------|-------|
| | Живы | Умерли | Всего |
| менее 1 года | 10 | 3 | 13 |
| от 1 до 3 лет | 9 | 1 | 10 |
| от 3 лет и более | 9 | – | 9 |
| Итого | 28 | 4 | 32 |

В первый год после операции умерло 3 больных (двое – от прогрессирующего заболевания, один - от сопутствующей патологии). Одногодичная летальность составила $9,37 \pm 5,2\%$.

Общая выживаемость больных в группе наблюдения представлена на рисунке 8.

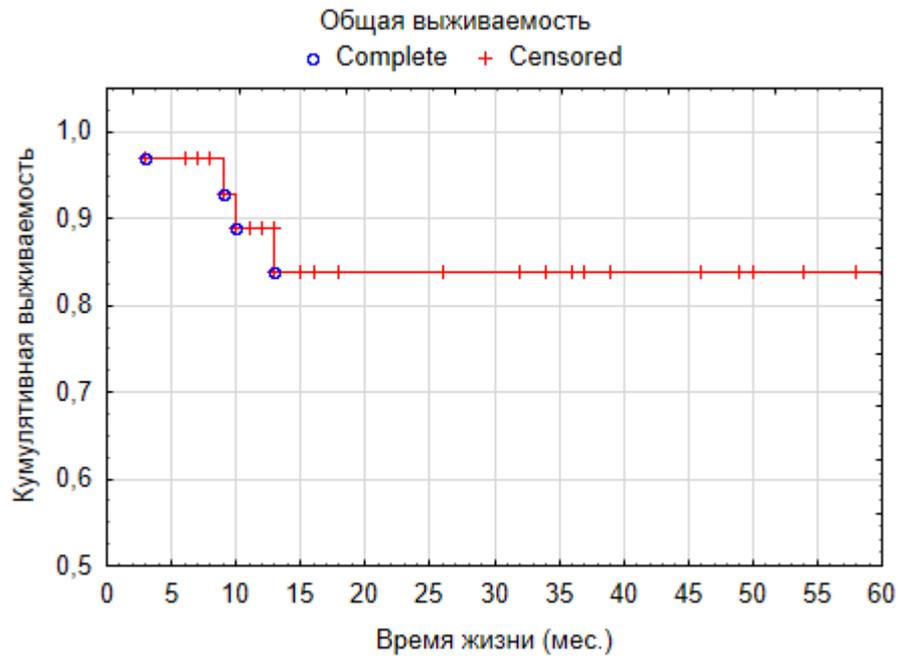


Рисунок 8. Общая выживаемость больных ГИСО

Общая выживаемость больных в группе наблюдения составила $87,5 \pm 5,8\%$.

Произведена оценка выживаемости больных с ГИСО, в зависимости от размеров опухоли до 10см и более 10 см (рисунок 9).

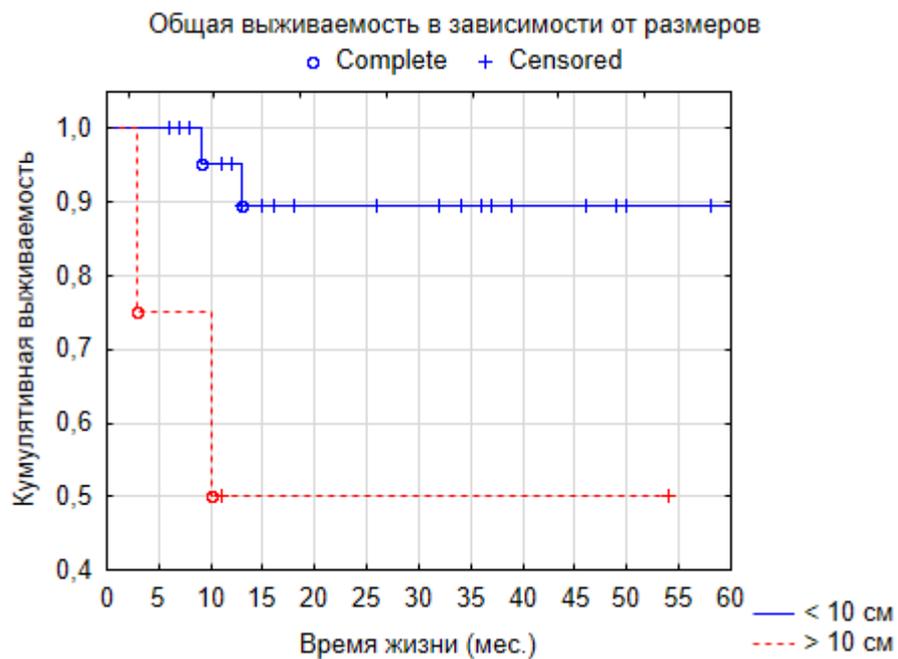


Рисунок 9. Общая выживаемость при ГИСО различных размеров.

Общая выживаемость составила при ГИСО меньше 10 см – 89,8%, больше 10 см – 50,0%.

При статистическом анализе отдаленных результатов хирургического лечения первичных больных с локализованными ГИСО в зависимости от размеров выявлено, что показатели выживаемости значительно лучше у больных с размерами опухоли до 10 см в максимальном измерении.

Произведена оценка выживаемости больных с ГИСО, в зависимости от локализации опухоли (рисунок 10).

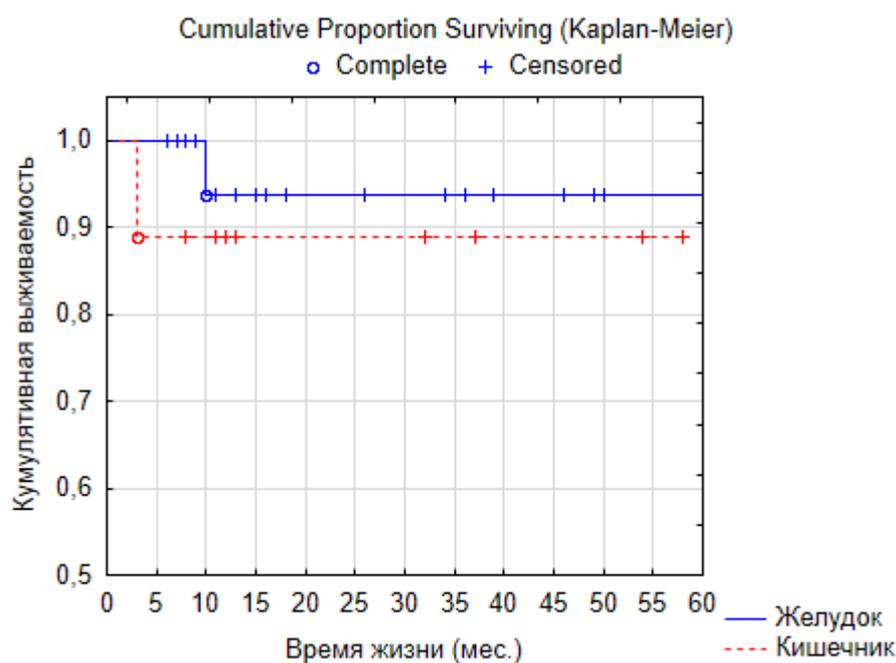


Рисунок 10. Общая выживаемость больных ГИСО в зависимости от локализации опухоли.

Общая выживаемость при ГИСО локализованных в желудке составила 94%, при ГИСО двенадцатиперстной и тонкой кишки 89%. Из-за малого количества наблюдений отличия не являются статистически значимыми ($p > 0,05$).

Произведена оценка безрецидивной выживаемости в зависимости от локализации ГИСО (рисунок 11).

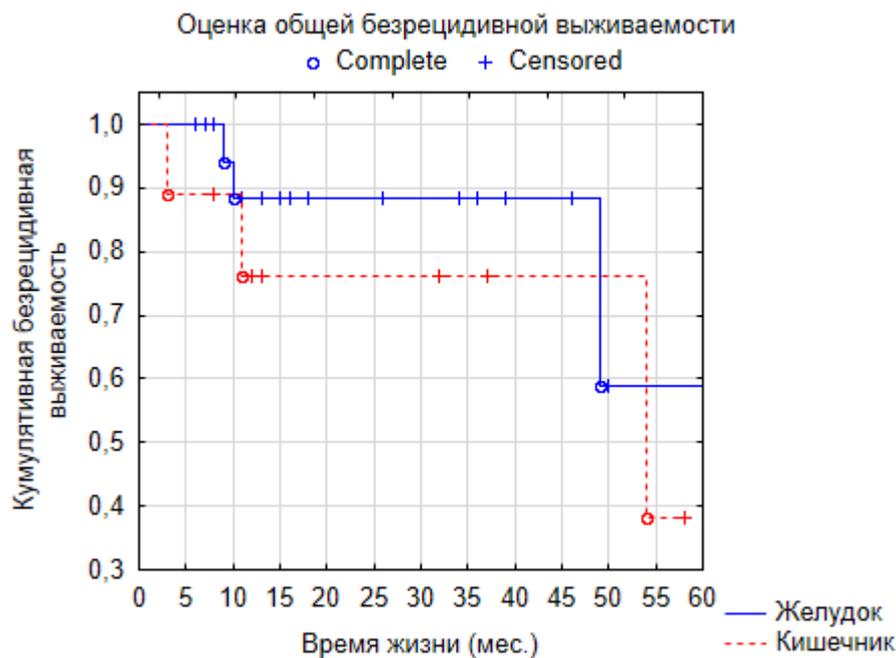


Рисунок 11. Общая безрецидивная выживаемость больных в зависимости от локализации ГИСО.

Общая безрецидивная выживаемость с ГИСО желудка составила 59%, с ГИСО двенадцатиперстной и тонкой кишки 38%. Из-за малого количества наблюдений отличия не являются статистически значимыми ($p > 0,05$).

Произведена оценка выживаемости больных с ГИСО желудка, 12 перстной и тонкой кишки, в зависимости от потенциала злокачественности опухоли (таблица 5, 6).

Таблица 5.

Выживаемость больных с ГИСО желудка в зависимости от потенциала злокачественности опухоли

| Потенциал злокачественности | Количество | Сроки с момента операции | | | Без рецидива | Умерло | Рецидив, прогрессирование |
|-----------------------------|------------|--------------------------|---------------|------------------|--------------|--------|---------------------------|
| | | менее 1 года | от 1 до 3 лет | от 3 и более лет | | | |
| Низкий и средний | 21 | 9(1*) | 7(1*) | 5 | 19 | 2(*) | 0 |
| Высокий | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| Всего | 23 | 10 | 7 | 6 | 19 | 3 | 1 |

*- смерть от сопутствующей патологии

Таблица 6.

Выживаемость больных с ГИСО двенадцатиперстной и тонкой кишки в зависимости от потенциала злокачественности опухоли

| Потенциал злокачественности | Количество | Сроки с момента операции | | | Без рецидива | Умерло | Рецидив, прогрессирование |
|-----------------------------|------------|--------------------------|---------------|------------------|--------------|--------|---------------------------|
| | | менее 1 года | от 1 до 3 лет | от 3 и более лет | | | |
| Низкий и средний | 6 | 1 | 3 | 2 | 6 | 0 | 0 |
| Высокий | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Всего | 9 | 2 | 4 | 3 | 7 | 1 | 1 |

Большинство больных с стромальной опухолью желудка с размерами образования до 5 см имели низкую митотическую активность (до 5 митозов в 50 ПЗ). У больных с локализацией в двенадцатиперстной кишке и тонкой кишке высокая митотическая активность (более 5 митозов в 50 ПЗ) имела у 3 больных. Таким образом опухоли очень высокого риска при ГИСО желудка были у 2 (8,7%) больных, при ГИСО двенадцатиперстной кишки и тонкой кишки – у 3 больных (33,3%).

В группе больных с ГИСО высокого потенциала злокачественности (учитывался размер, морфологическое строение и величина митотического индекса клеток опухоли) выживаемость составила 40%, безрецидивная выживаемость – 20%.

При статистическом анализе отдаленных результатов хирургического лечения первичных больных с локализованными ГИСО в зависимости от размеров выявлено, что показатели выживаемости значительно лучше у больных с размерами опухоли до 10 см в максимальном измерении. Выживаемость больных с ГИСО размерами до 5 см составила 89,47% (умерло 2 больных от сопутствующих заболеваний). Выживаемость больных с ГИСО размерами свыше 10 см -50% (умерло 2 больных от прогрессирования заболевания).

ВЫВОДЫ

1. Чувствительность эндоскопического метода исследования составляет 0,61 (61%) случаев ГИСО всех размеров. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование информативно при ГИСО (размерами только свыше 3 см) чувствительность метода составила 0,82 (82%) случаев. В диагностике ГИСО наибольшей чувствительностью обладает компьютерная томография с контрастированием 0,92 (92%) и эндоскопическое ультразвуковое исследование 0,84 (84%).

2. Опухоли низкого и среднего потенциала злокачественности среди ГИСО желудка составляют 93,33%, среди ГИСО двенадцатиперстной кишки и тонкой кишки -66,66%. Частота ГИСО желудка с высоким потенциалом злокачественности по нашим данным достигает 6,67%, при локализации в двенадцатиперстной и тонкой кишке – 33,3%.
3. В лечении ГИСО выполнение органосохраняющих операций, в том числе с применением миниинвазивных технологий, оправдано при небольших размерах ГИСО желудка, которые обладают, преимущественно, низким и средним потенциалом злокачественности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Алгоритм дооперационной диагностики ГИСО должен включать проведение комплекса инструментальных методов исследования. Эндоскопическое исследование, трансабдоминальное УЗИ и КТ с контрастированием необходимо проводить всем больным с ГИСО, а в сложных случаях диагностики (при малых размерах опухолей с локализацией, преимущественно, в желудке и двенадцатиперстной кишке) целесообразно выполнение ЭндоУЗИ.
2. Учет потенциала злокачественности опухоли позволяет уточнить тактику хирургического лечения, определить показания к адьювантной таргетной химиотерапии, что значительно повышает эффективность лечения больных ГИСО.
3. При хирургическом лечении больных с ГИСО желудка, целесообразно выполнение органосохраняющих (в том числе, миниинвазивных) оперативных вмешательств.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Кригер А.Г., Старков Ю.Г., Кармазановский Г.Г., Берелавичус С.В., Горин Д.С., Солодкий А.В., Ветшева Н.Н., Курушкина Н.А. // Диагностика и тактика хирургического лечения гастроинтестинальной стромальной опухоли (Москва). // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. №1.2014 г. (принята в печать).
2. Кригер А.Г., Берелавичус С.В., Кочатков А.В., Солодкий А.В., Ветшева Н.Н., Курушкина Н.А.// Первично-множественные гастроинтестинальные стромальные опухоли двенадцатиперстной и тонкой кишок. (Москва) // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. №2.2014 г. (принята в печать).

Список сокращений, используемый в автореферате.

| | |
|----------------|---|
| ГИСО | гастроинтестинальная стромальная опухоль |
| ПДР | панкреатодуоденальная резекция |
| УЗИ | ультразвуковое исследование |
| ЭГДС | эзофагогастродуоденоскопия |
| КТ | компьютерная томография |
| ЭндоУЗИ | эндоскопическое ультразвуковое исследование |
| ПЗ | поля зрения |
| МРТ | магнитно-резонансная томография |