

## КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Ненарокомов А.Ю., Хвастунов Р.А.

*ГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, Волгоград, e-mail: poisson1967@yandex.ru*

Гастроинтестинальные стромальные опухоли являются достаточно редкой группой опухолей с пограничной злокачественностью, которые микроскопически расценивались как лейомиомы, лейомиосаркомы или шванномы. Основным предиктором гастроинтестинальных стромальных опухолей является экспрессия маркера CD117 и CD34. Обнаружение других маркеров имеет меньшее диагностическое значение. На прогноз гастроинтестинальных стромальных опухолей влияют такие показатели как локализация опухоли, ее размеры и количество митозов в 50 полях зрения. В статье приведены результаты лечения 38 случаев заболевания с локализацией в желудке (20), тонкой кишке (6), толстой кишке (9), забрюшинном пространстве и поджелудочной железе (3). Лечение включало удаление опухоли и назначение Иматиниба при высоком риске прогрессирования. Послеоперационных осложнений не было. Летальность составила 4 человека в сроки от 1 года до 2 лет.

Ключевые слова: гастроинтестинальная стромальная опухоль, GIST, CD117, CD34, Иматиниб.

## CLINICAL AND PATHOLOGICAL ASPECTS OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

Nenarokomov A.Yu., Khvastunov R.A.

*Volograd State Medical University, Vologograd. e-mail: poisson1967@yandex.ru*

Gastrointestinal stromal tumors are a rare group of tumors with borderline malignancy which microscopically was seen as leiomyoma, leiomyosarcoma or schwannoma. The main predictor of gastrointestinal stromal tumors is the expression of the marker CD117 and CD34. The discovery of other markers is of less diagnostic value. On the prognosis of gastrointestinal stromal tumors is influenced by such factors as tumor localization, its size and the number of mitoses in 50 fields of view. In the article the results of treatment of 38 cases with localization in the stomach (20), small intestine (6), colon (9), retroperitoneum, and pancreas (3). Treatment included removal of the tumor and the appointment of Imatinib at high risk of progression. There were no postoperative complications. Mortality was 4 in a period of 1 year to 2 years.

Keywords: Gastrointestinal stromal tumor, GIST, CD117, CD34, Imatinib.

Термин «гастроинтестинальная стромальная опухоль» (gastrointestinal stromal tumor, ГИСТО, GIST) был предложен американскими морфологами М.Т. Mazur и Н.В. Clark в 1983 году для обозначения особого вида злокачественных опухолей, которые до этого расценивались как лейомиомы, лейомиосаркомы или шванномы. После внедрения в клиническую практику иммуногистохимического исследования и электронной микроскопии, появилась возможность выделить ГИСТО в отдельную нозологическую форму [1, 5].

Считается, что данный вид опухоли возникает из интерстициальных клеток Кахаля, являющихся пейсмейкерами желудочно-кишечного тракта, но факты выявления в неорганных ГИСТО вызывают противоречие с вышеназванной гипотезой. Основным предиктором, позволяющим выделить ГИСТО в отдельную нозологическую группу, в настоящее время является определение мутации в гене *c-kit*, экспрессирующий маркер CD117 в мезенхимальных и нейрогенных опухолях [1, 2, 6].

ГИСТО является относительно редкой опухолью и составляя от 1 до 3 % от общего числа злокачественных опухолей. Ежегодно в мире выявляется от 10 до 40 новых случаев той опухоли на 1 миллион населения. Самая высокая заболеваемость регистрируется в возрасте 50–60 лет – более 75 %, чаще у мужчин. По данным американских авторов, в США ежегодно регистрируется около 5000 новых случаев этого заболевания. По России точные данные в настоящее время отсутствуют, экспертная частота возникновения составляет 2000–2500 случаев в год [2, 4, 6].

Чаще всего ГИСТО выявляются в желудке (до 70 %) и тонкой кишке (от 25 % до 35 %), и данная локализация характеризуется более неблагоприятным, по сравнению с другими, прогнозом. Значительно реже – менее 5 % – данный тип опухоли обнаруживают в толстой кишке и аппендиксе. Описаны также поражения поджелудочной железы, предстательной железы, матки и экстраорганные ГИСТО, с локализацией в сальнике, забрюшинном пространстве, брыжейках толстой и тонкой кишки [1, 6].

Для ГИСТО характерно весьма редкое метастазирование в лимфатические узлы, что накладывает определенные особенности на хирургическую технику: нецелесообразность выполнения лимфодиссекции при данной нозологии.

ГИСТО по своей гистологической структуре делятся на веретенклеточные, эпителиоидные и смешанные. Веретенклеточный тип опухоли представлен полисадообразными структурами с мономорфными ядрами округлой или вытянутой формы. Эпителиоидный тип характеризуется наличием полигональных или округлых форм со светлой цитоплазмой, которые формируют солидные, солидно-альвеолярные и клеточные гнезда. Изредка встречаются плеоморфный, перстневидно-клеточный, мезотелиомоподобный и онкоцитарный тип опухоли. Клеточный полиморфизм максимально выражен при эпителиоидном типе опухоли, что сопряжено с более агрессивным течением заболевания [1, 5].

Клинические проявления, макроскопические и гистологические характеристики опухолей неспецифичны. Лабораторная диагностика этих образований основывается на определении экспрессии мембранных белков CD117 и, в меньшей степени, CD34. Главный механизм неопластической трансформации и возникновения данного типа опухолей обусловлен гиперэкспрессией клетками тиразинкиназного рецептора KIT (CD117) и его безлигандной активацией. Кодированный геном белок выступает в качестве трансмембранного рецептора фактора роста стволовых клеток. Мутации гена могут наблюдаться в 9, 11, 13 или 17 экзоне, кодирующих внутриклеточные и внеклеточные домены данного рецептора. Аналогичные, но взаимоисключающие мутации, хотя и редко, могут происходить со стороны гена, кодирующего рецептор тромбоцитарного фактора роста альфа (PDGFRA). Примерно в

10–15 % ГИСТО мутации генов c-KIT и PDGFRA могут отсутствовать, что говорит о диком типе данной опухоли.

Основным методом лечения местных и местнораспространенных форм ГИСТО является хирургическое лечение. В случае рецидива или обнаружения метастазов – показана таргетная терапия иматинибом. При этом опухоли размером менее 2 см возможно динамическое наблюдение с использованием методов КТ и МРТ визуализации [3].

Опухоли больших размеров подлежат безусловной резекции с отступлением от краев опухоли 1–2 см. Лимфодиссекция при неизмененных лимфатических узлах нецелесообразна. Возможно выполнение профилактической оментэктомии, но рандомизированных данных о ее целесообразности в настоящее время нет.

При локализации опухоли в пищеводе, кардиальном отделе желудка, двенадцатиперстной и прямой кишке, а также при сомнительной резектабельности рекомендуется предоперационное лечение иматинибом в течение 6–12 месяцев [1, 3].

За период с 2012 по 2016 г. в Волгоградском областном клиническом онкологическом диспансере по поводу ГИСТО проходили лечение 38 человек в возрасте от 24 до 79 лет. Медиана возраста составила 61 год. Женщин было 15, мужчин – 23.

В подавляющем числе случаев опухоль локализовалась в желудке – 20 наблюдений. Среди других локализаций нами были отмечены: тонкая кишка – 6, ободочная кишка – 6, прямая кишка – 3, поджелудочная железа и забрюшинное пространство – 3.

Пациенты были госпитализированы в стационар в плановом порядке, после углубленного исследования органов желудочно-кишечного тракта, включающего УЗИ и КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, ФГДС, рентгенографию желудка и двенадцатиперстной кишки, рентгенографию по пассажу, ФКС и ирригографию. Необходимо признать, что дооперационная диагностика неэпителиальных опухолей желудочно-кишечного тракта представляет весьма трудную задачу из-за редкости этой патологии и отсутствия сколь-нибудь характерной клинической картины. Таким образом, наиболее частым дооперационным клиническим диагнозом являлись «подслизистая опухоль желудка или кишки» и «внеоргана́я опухоль брюшной полости».

Клинические проявления ГИСТО были разнообразны и неспецифичны и сводились в основном к болям неопределенного характера, дискомфорту в брюшной полости, ухудшению общего самочувствия, диспепсии. Так болевой синдром у наших больных был отмечен в 26 (68, 4 %) наблюдениях. У 8 (21,1 %) пациентов опухоль определялась пальпаторно: в 5 случаях при локализации в желудке и забрюшинном пространстве и в 3 наблюдениях – при пальцевом исследовании прямой кишки. Анемия различной степени тяжести отмечалась при поступлении пациентов в 12 (31,6 %) случаях, а указания на состоявшееся кровотечение было

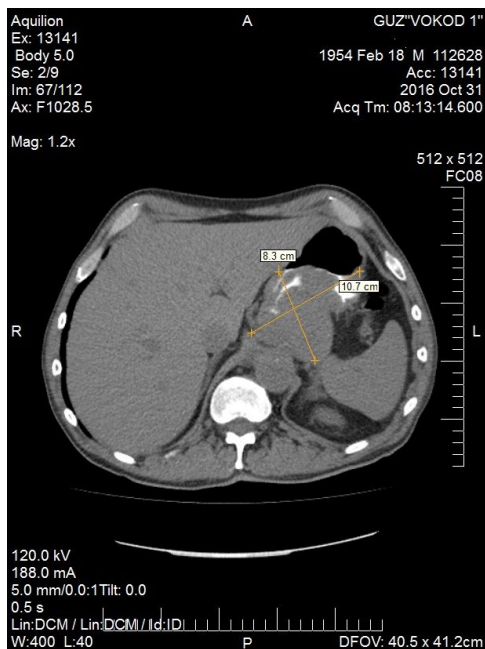
у 5 (13,2 %) пациентов. В 3 (7,9 %) кровотечение возникло в период пребывания больных в нашем стационаре, что явилось показанием к экстренной операции, как мы показываем в следующем клиническом наблюдении.

*Пациент С., 64 лет, и.б. №112628, поступил в хирургическое отделение №5 Волгоградского областного клинического онкологического диспансера 27.10.2016 г. При поступлении предъявлял жалобы на общую слабость, боли в эпигастральной области и левом подреберье, наличие в анамнезе черного стула. При поступлении состояние расценено как относительно удовлетворительное. Нормостеничного сложения. Кожные покровы обычной окраски. В общем анализе крови отмечается умеренная анемия со снижением Hb до 103г/л, эритроцитов  $3,8 \times 10^{12}$ , лейкоцитов  $6,3 \times 10^9$ , лейкоцитарная формула в пределах физиологической нормы, СОЭ 45 мм/ч. Креатинин 87,9 мкмоль/л, билирубин 6,3 мкмоль/л, глюкоза крови 4,7 ммоль/л.*

*20.10.2017. Фиброгастродуоденоскопия: Слизистая оболочка пищевода и кардии гиперемирована. Желудок деформирован по задней поверхности и большой кривизне в результате оттеснения извне объемным процессом от субкардиального кардиального отдела до нижней трети тела желудка. Слизистая оболочка в этой зоне инфильтрирована, складки разглажены. Отмечаются множественные эрозии различной величины. Признаков кровотечения не обнаружено. Привратник проходим. В двенадцатиперстной кишке явления фолликулярного бульбита.*

*26.10.2017. Рентгеноскопия пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки: опухоль желудка, субтотальное поражение и распространением на кардиальный жом. Вероятно ГИСТО, менее вероятно лимфома. Эвакуация из желудка не нарушена.*

*31.10.2017. Компьютерная томография с контрастным усиление «Ultravist»: опухоль верхнего этажа брюшной полости  $8,3 \times 10,7 \times 13,7$  см, исходящая из стенки желудка – ГИСТО (Рис. 1).*



*Рис. 1. Компьютерная томограмма пациента С*

*Гистологическое исследование (двукратное): лимфоидная инфильтрация слизистой оболочки, фиброзная ткань.*

*В соответствии с установленным диагнозом «Гастро-интестинальная стромальная опухоль желудка» была начата предоперационная подготовка.*

*01.11.2017. Отмечено ухудшение состояния пациента. Жалобы на слабость, головокружение, черный неоформленный кал. Объективно: состояние средней тяжести, кожные покровы бледные, влажные. АД 110/65 мм рт. ст., пульс 96 уд. в мин., ЧДД 18 в 1 мин. Гемоглобин 82 г/л, Гематокрит 27 %.*

*Установлен назо-гастральный зонд. По зонду отделяемое типа «кофейной гущи». Желудок по зонду отмывает до чистых вод, через зонд с целью гемостаза введено 100 мл 5 % раствора аминокaproновой кислоты. Начата гемостатическая терапия.*

*Фиброгастродуоденография: в полости желудка свежая кровь и сгустки. В теле желудка в области опухоли два язвенных дефекта размером 1,8x1,5 см и 1,5x1,5 см прикрытые фиксированными сгустками крови из под которых сохраняется кровотечение.*

*В срочном порядке пациенту выполнена лапаротомия, чрезбрюшная гастроспленэктомия (Рис. 2).*



*Рис. 2. Пациент С. Удаленный препарат*

*Послеоперационный период протекал без осложнений.*

*Гистологическое исследование удаленного препарата: гастро-интестинальная стромальная опухоль смешанного строения. При иммуногистохимическом исследовании: гиперэкспрессия в большинстве клеток CD117, гнездная гиперэкспрессия CD34, виментина. Митотический индекс в 50 полях – 8/50.*

*В послеоперационном периоде, с учетом высокого риска прогрессирования: размеры опухоли и митотический индекс – в адьювантном режиме назначена терапия Иматинибом в*

дозе 400 мг/сутки.

Осмотрен в феврале 2017 г. Признаков прогрессирования опухоли не обнаружено. Рекомендовано продолжение таргетной терапии до 3 лет.

Перечень выполненных нами хирургических вмешательств при ГИСТО представлен нами в ниже приведенной табл. 1.

Таблица 1

Виды выполненных операций в зависимости от локализации ГИСТО

Локализация опухоли	Общее число операций	Виды операций	Число операций
Желудок	20	Гастротомия, удаление опухоли	2
		Сегментарная резекция	8
		СДРЖ	6
		Гастрэктомия	4
Тонкая кишка	6	Резекция кишки	6
Ободочная кишка	6	Гемиколэктомия	2
		Гемиколэктомия с атипичной резекцией двенадцатиперстной кишки	1
		Резекция сигмовидной кишки	2
		Передняя резекция прямой кишки	1
		Резекция илео-цекального угла	1
		Резекция селезеночного изгиба	1
Прямая кишка	3	Передняя резекция прямой кишки	3
Поджелудочная железа, забрюшинное пространство	3	Резекция тела поджелудочной железы	2
		Иссечение опухоли	1

В послеоперационном периоде нами не было отмечено осложнений, требующих повторного оперативного вмешательства и дополнительных осложнений. Послеоперационной летальности не было.

Для дифференциальной диагностики ГИСТО и других видов мезенхимальных опухолей во всех случаях выполнялось иммуногистохимическое исследование с использованием маркеров CD-117 и CD-34. В качестве дополнительных маркеров ставилась реакция на виментин, S-100, десмин, NSE. Специфичность маркера CD-117 оказалась равной в нашей группе 100 %, CD-34 – 76,9 % (30 из 38 наблюдений). Достаточно часто – у 24 (64,2 %) из 38 случаев – была положительной реакция на виментин, столько же на NSE. Реакция на

остальные маркеры носила спорадический характер.

Важным прогностическим параметром ГИСТО является оценка количества митозов на 50 полей зрения. В нашей группе разброс показателей составил от 1/50 до 40/50. Данный критерий был использован нами для оценки опухолевой прогрессии ГИСТО и риска прогрессирования по Miettinen с соавт. (табл. 2).

Таблица 2

Оценка риска прогрессирования ГИСТО

Риск прогрессирования	Размер опухоли	Митотический индекс (к-во митозов на 50 п/зрения)
Очень низкий	< 2 см	< 5/50
Низкий	2-5 см	< 5/50
Промежуточный	< 5 см	6-10/50
	5-10 см	< 5/50
Высокий	> 10см	Любое количество митозов
	Любой размер	>10/50
	> 5	> 5/50

В соответствии с вышеописанными критериями, адъювантной терапии подлежало 20 (52,6 %) из 38 наших пациентов: в 14 наблюдениях причиной назначения терапии являлись биологические свойства опухоли, у 6 больных – прогрессирование заболевания. Терапия включала назначение Иматиниба в дозе 400 мг в сутки ежедневно в два приема в адъювантном режиме и от 600 до 800 мг в сутки – при самостоятельном лечебном режиме. Продолжительность лечения составляла от 1 до 3 лет.

За время наблюдения умерли 4 пациентов в сроки: до 12 месяцев – 2 больных, 18 месяцев – в 1 случае, и в одном наблюдении через 22 месяца с момента взятия под наблюдение. При этом у обоих пациентов, не доживших до года после операции, прогрессирование наступило на фоне лечения. Небольшое количество наблюдений и короткий временной промежуток наблюдения за больными не позволили нам выстроить кривую дожития при ГИСТО, но летальность 10,5 % мы расцениваем как неплохой результат лечения такой неоднозначной в прогностическом плане опухолевой патологии. Необходимо также указать, что критическими для больных ГИСТО пациентов являются первые два года жизни.

**Заключение.** Таким образом, ГИСТО является самой часто встречающейся стромальной опухолью желудочно-кишечного тракта. Диагностика этого типа опухолей не может основываться только на «очевидности» гистологической картины, но требует

выполнения иммуногистохимического исследования с оценкой экспрессии CD117, CD34 и других маркеров мезенхимальных новообразований. Помимо хирургического компонента, в лечении ГИСТО ведущее значение имеет определение биологического потенциала, основанного на комплексе гистологических критериев, особенностях клиники и факторов прогноза. Прогноз заболевания может быть улучшен назначением таргетного препарата «Иматиниб».

### Список литературы

1. Гастро-интестинальные стромальные опухоли: современная классификация, дифференциальная диагностика и факторы прогноза / А.Г. Корнилова, Л.М. Когония, В.С. Мазурин, С.В. Морданов, О.С. Оксенюк // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 14. – С.20-23.
2. Клиническое наблюдение первично-множественных синхронных опухолей: аденокарциномы и гастроинтестинальной стромальной опухоли толстой кишки / А.О. Расулов, З.З. Мамеддли, А.Б. Байчоров, А.Г. Перевошиков, А.О. Анурова, А.И. Сендерович // Онкологическая колопроктология. – 2015. – № 2. – С.45-49.
3. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под ред. В.М. Моисеенко. – М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2015. – С.268-272.
4. Gastrointestinal Stromal Tumours (GISTs): An Insight Into Clinical Practice With Review of Literature / M. J. McDonnell, S. Punnoose, Y.K.S. Viswanath; N. J. Wadd, A. Dhar // Frontline Gastroenterol. 2017. 8(1). P.19-25.
5. Mazur M.T., Clark H.B. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis // Am J SurgPathol. 1983. 7(6). P.507-19.
6. NCCN Task Force Report: Optimal Management of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) - Update of the NCCN Clinical Practice Guidelines / JNCCN. 2007. Vol.5, Suppl.2. P. s-5.