

СЕРГАЧЕВА А. С.

**ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ:
ПОНЯТИЕ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
И РЕСПУБЛИКЕ МОРДОВИЯ**

Аннотация. В статье рассматриваются вопросы этиологии и диагностики гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО). Представлен подробный статистический отчет за пятилетний период, отражающий особенности эпидемиологии ГИСО в Республике Мордовия. Цифры, полученные в ходе исследования, даны в сравнении с показателями по Российской Федерации в целом. Эти результаты могут послужить основой для дальнейшего изучения данной патологии.

Ключевые слова: гастроинтестинальная стромальная опухоль, эпидемиология, желудочно-кишечный тракт, метастаз, диагностика.

SERGACHEVA A. S.

**GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS: DEFINITION, PREVALENCE
IN THE RUSSIAN FEDERATION AND THE REPUBLIC OF MORDOVIA**

Abstract. The article deals with the issues of etiology and diagnosis of gastrointestinal stromal tumors (GISO). A detailed statistical report for the five-year period reflecting the features of GISO epidemiology in the Republic of Mordovia is provided. The figures obtained in the course of the study are presented in comparison with the total figures for the Russian Federation. The results can serve as a basis for further study of this pathology.

Keywords: gastrointestinal stromal tumor, epidemiology, gastrointestinal tract, metastasis, diagnostics.

Введение. На сегодняшний день новообразования являются одной из основных причин заболеваемости и смертности в мире. В 2012 г. было выявлено около 14 млн. новых случаев злокачественных образований. Ожидается, что в ближайшие 20 лет число новых заболевших возрастет на 70% [1].

По статистическим данным, в США каждый год регистрируется 10–20 новых случаев гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) на 1 млн. населения. Частота ГИСО в Европе составляет от 6,6 до 14,5 на 1 млн. населения в год. В Швеции выявляемость ГИСО достигает 129 новых случаев на 1 млн. населения в год.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли – это опухоли мезенхимального происхождения, которые в настоящее время выделены в самостоятельную нозологическую единицу как новообразования, имеющие определенные биологические и клинические

характеристики [2]. Наиболее часто ГИСО локализуются в желудке (60–70%), тонком кишечнике (25–35%), толстом кишечнике (5%), пищеводе и аппендиксе – менее 2% всех случаев заболевания. Помимо типичной локализации ГИСО могут развиваться в сальнике, брыжейке кишечника и забрюшинном пространстве.

В качестве диагностического термина ГИСО были предложены в 1983 году профессорами М. Т. Мазуром и Х. Б. Кларком. До конца 1990-х годов гастроинтестинальными стромальными опухолями называли многие гладкомышечные опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – лейомиомы, лейомиосаркомы, фибромы, невриномы и др. Ранее патогистологически было невозможно отличить ГИСО от других опухолей. В настоящее время доказано, что подобные опухоли резко отличаются от других неоплазий своим молекулярным строением [3].

Считается, что ГИСО возникают из интерстициальных клеток Кахаля. Данные клетки задают ритм сокращений полых органов ЖКТ. Некоторые особенности клеток Кахаля представлены в таблице 1.

Таблица 1

Особенности строения и локализации клеток Кахаля в организме

Признак	Интерстициальные клетки Кахаля
Цитологическое строение	Плохо развита гранулярная ЭПС, большое число митохондрий, есть базальная мембрана и кавеолы
Иммуногистохимические характеристики	Позитивны для c-kit (CD117)
Локализация в ЖКТ	В субмукозном слое локализуются в стенке поперечно-ободочной кишки и пилорическом отделе желудка, в субсерозном слое внутри циркулярных и продольных мышечных слоев в области регионарного нервного межмышечного (Ауэрбахова) сплетения
Морфология	Имеют по два отростка с ориентацией вдоль оси кишечника, а у клеток, расположенных рядом с Ауэрбаховым и глубоким межмышечным сплетением, наблюдают от трех до пяти отростков.

Генетические особенности данных опухолей заключаются в том, что 85–90% ГИСО несут онкогенные мутации c-kit или PDGFRA [4]. В норме эти гены являются мембранными рецепторами факторов роста. Активация мутаций данных рецепторов стимулирует пролиферацию клеток опухоли. В 85% случаев ГИСО обнаружены нарушения работы сигнального пути c-kit. При этом c-kit присутствует на поверхности интерстициальных клеток Кахаля и других клеток организма. Молекула c-kit содержит длинный внеклеточный домен, трансмембранный сегмент и внутриклеточную часть. 90% всех мутаций c-kit происходит в ДНК, кодирующей внутриклеточный домен, который работает как активатор

других ферментов. Мутантные формы c-kit могут функционировать независимо от активации фактором стволовых клеток, что приводит к высокой частоте деления клеток и их геномной нестабильности, является первым звеном патогенеза ГИСО. Известно [4], что при ГИСО наблюдаются мутации в 9, 11 и редко в 13 и 17 экзонах гена c-kit. Определение места локализации мутаций позволяет прогнозировать течение заболевания и определять тактику лечения. Около 30% ГИСО имеют мутацию в другом кодирующем тирозинкиназу гене PDGFRA [4]. Большинство мутаций PDGFRA представлено заменой нуклеотида во втором тирозинкиназном домене, что придает клеткам опухоли первичную устойчивость к иматинибу и создает трудности при выборе лекарственной терапии.

Около 85% ГИСО у детей и 10–15% ГИСО у взрослых не несут мутаций в экзонах гена c-kit и гена PDGFRA. Подобные новообразования называют опухолями дикого типа. Постепенно накапливаются данные о том, что ГИСО дикого типа представляют собой разнородную группу опухолей, различающихся по движущим мутациям. Примерно половина таких опухолей синтезирует повышенное количество рецептора инсулиноподобного фактора роста. Описано [4] несколько мутаций, характерных для ГИСО дикого типа, однако их значение на сегодняшний день не определено.

Большинство ГИСО являются не наследуемыми. Характерно, что менее чем 5% развиваются в рамках наследственных семейных или идиопатических мультиопухолевых синдромов, таких как: нейрофиброматоз I типа, триада Карни, эмбриональные мутации в c-kit/PDGFRA, диада Карни-Стратакиса [5].

Наиболее достоверным методом диагностики ГИСО является иммуногистохимический метод исследования. В частности, выявление CD117 или c-kit протеина: экспрессия рецептора c-kit отмечается в 95% случаев. В таблице 2 представлены иммуногистохимические маркеры, используемые для дифференциальной диагностики мезенхимальных опухолей ЖКТ.

Таблица 2

Иммуногистохимические маркеры мезенхимальных опухолей ЖКТ (цит. по [5])

Тип опухоли	c-kit	CD34	SMA	Десмин	S-100
ГИСО	+	+	+	+	+
		(60-70 %)	(30-40 %)	(1-2 %)	(5%)
Гладкомышечные опухоли	-	+	+	+	-
		(10-15%)			
Шваннома	-	+	-	-	+
Фиброматоз	?	-	+	+	-

Больные предъявляют жалобы на затруднение глотания, желудочно-кишечные кровотечения (50%), боли в животе без четкой локализации (20–50%), непроходимость в 10–30% случаев, а также на увеличение живота в объеме, анемию, слабость, потерю массы тела, тошноту, рвоту, пальпируемые опухолевые массы. В клинической картине ГИСО не существует специфических симптомов, т.к. все перечисленные выше признаки могут быть присущи опухолям ЖКТ любого гистогенеза.

С 2008 года риск прогрессирования ГИСО стратифицируется по Джоенсуу (табл. 3).

Таблица 3

Стратификация риска прогрессирования ГИСО [2]

Риск	Размер опухоли, см	Митотический индекс	Локализация опухоли
Очень низкий	< 2,0	< 5	Любая
Низкий	2,1–5,0	< 5	Любая
Промежуточный	2,1–5,0	< 5	Желудок
	< 5,0	6,0–10,0	Любая
	5,1–10,0	< 5	Желудок
Высокий	Любой	Любой	Разрыв опухоли
	> 10	Любой	Любая
	Любой	> 10,0	Любая
	> 5,0	> 5,0	Любая
	2,1–5,0	> 5,0	Вне желудка
	5,1–10,0	< 5,0	Вне желудка

Частота встречаемости первичной локализации ГИСО представлена в таблице 4.

Таблица 4

Частота встречаемости первичной локализации ГИСО, в %

Локализация	Данные НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (%)	Данные зарубежных авторов (%)
Желудок	50	70
Тонкая кишка	33,3	20
Внеорганный опухоль	5,6	Редко
Толстая и прямая кишка	1,1	5
Пищевод	0	Меньше 5

ГИСО могут метастазировать в печень (60%), сальник (30%), кости (6%), легкие (2%), регионарные лимфоузлы (6–8%). Однако метастазирование для ГИСО не является показателем злокачественности, все определяет размер опухоли и место ее расположения в ЖКТ (табл. 5).

Самая высокая частота ГИСО в России отмечена в возрасте 50–65 лет. Соотношение мужчин и женщин составляет 39 к 61%. При этом 69% людей с ГИСО обратились за помощью в лечебные учреждения из-за нарастающих клинических симптомов, у 10% пациентов ГИСО выявлены на аутопсии, а у 21% выявляются случайно (микроГИСО) [7].

Таблица 5

Определения риска злокачественности в зависимости от размера опухоли

Риск агрессивности	Размер опухоли, см	Митотическая активность (на 50 ПЗ)
Очень низкий	< 2	< 5/50 ПЗ
Низкий	2–5	< 5
Умеренный	< 5	6–10
	5–10	< 5
Высокий	> 5	> 5
	> 10	Любая
	Любой	> 10

Примечание: ПЗ – поле зрения при сильном увеличении.

Данные по выявляемости ГИСО в России и отдельных ее федеральных округах (ФО) представлены в таблице 6.

Таблица 6

Выявленные случаи ГИСО на территории Российской Федерации

Регион/год	1998–2004	2008	2009	2010	Всего
РФ	48	483	602	454	1587
Приволжский ФО					453
Москва					358
Южный ФО					166

При анализе данных с 2011 г. по 2016 г., всего в Республике Мордовия (РМ) было первично выявлено с подозрением на ГИСО 11 пациентов (рис. 1). Диагноз был подтвержден морфологически в 10 клинических случаях.

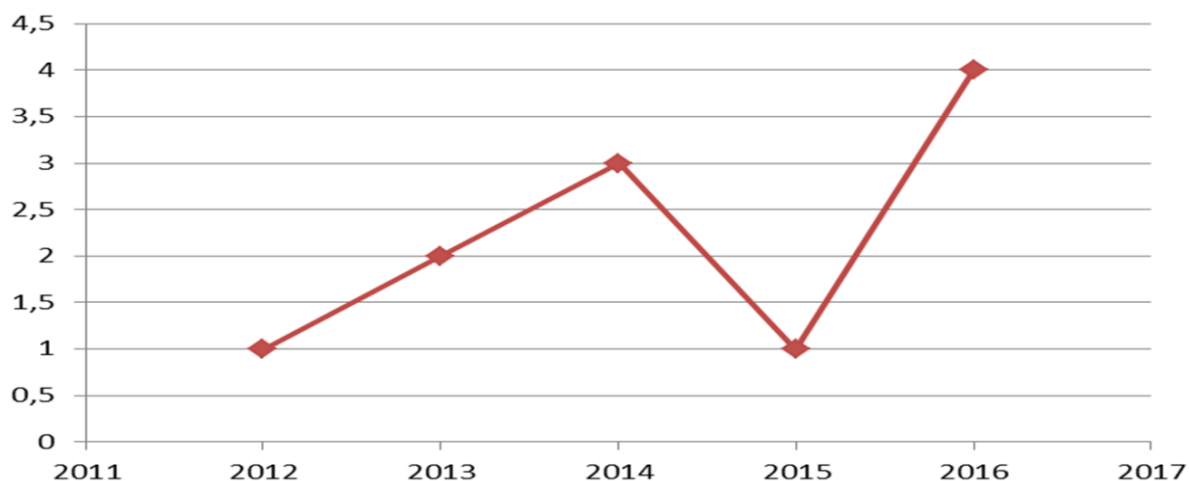


Рис. 1. Выявленные случаи ГИСО в Республике Мордовия в 2011–2016 гг.

Соотношение мужчин и женщин составило 20 к 80% соответственно. Все пациенты вне зависимости от пола были старше 55 лет.

Первичная локализация ГИСО наиболее часто определялась в желудке (у 4 пациентов), в тонкой кишке (3 случая), реже – в двенадцатиперстной кишке (1 случай), у 2 пациентов первичная локализация не была установлена.

Выживаемость в Республике Мордовия в течение первых пяти лет после проведенного радикального лечения составляет 90%.

Клинический пример. Больная Н., 64 года, обратилась к врачу с жалобами на примесь крови в моче, обследована. По данным ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии с контрастированием поставили диагноз: Опухоль левой доли печени. Через 5 недель при компьютерной томографии было получено заключение: Данных на опухоль печени нет. Подозрение на внеоргannую опухоль, ГИСО и кисту поджелудочной железы. Проведено хирургическое лечение Республиканском онкологическом диспансере: лапаротомия, удаление опухоли с плоскостной резекцией желудка. Заключение: ГИСО T4NxM0Gx. Опухоль локализуется в желудке, проросла все его слои, затронула печень и поджелудочную железу, невозможно оценить степень поражения регионарных лимфатических узлов, метастазов нет.

Выводы.

1. В Республике Мордовия ГИСО выявляются у лиц старше 55 лет, что совпадает с данными РФ (50–65 лет).
2. В Республике Мордовия ГИСО чаще болеют женщины, соотношение женщин к мужчинам составляет 80 : 20% (в России это соотношение равно 61 : 39%).
3. В Республике Мордовия наиболее частая первичная локализация ГИСО – желудок (40%), как и по России в целом (50%), так и в зарубежных странах (70%).

4. Выживаемость в Республике Мордовия в течение первых пяти лет после проведенного радикального течения составляет 90%. Данные по РФ не представлены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Рак. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru>.
2. Клинические рекомендации по лечению ГИСО [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения РФ. – 2015. – Пересмотр от 2017 года. – Режим доступа: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/giso.pdf.
3. Носов Д. А. Гастроинтерстенальные стромальные опухоли: новая нозологическая единица и современные возможности лечения [Электронный ресурс] // VII Российская онкологическая конференция: RosOncoWeb–2017. – Режим доступа: <https://rosoncoweb.ru/library/congress/ru/07/13.php>.
4. Мещеряков А. А. Гастроинтестинальные стромальные опухоли – современные возможности лекарственного контроля [Электронный ресурс] // Трудный пациент. – 2007. – Режим доступа: <http://t-pacient.ru/articles/6063/>.
5. Гастроинтестинальная стромальная опухоль [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://novoston.com/news/gastrointestinalnaya-stromalnaya-opuhol-40832>.
6. Fletcher C.D.M. Clinicopathologic correlations in gastrointestinal stromal tumors // Human Pathology. – 2002. – Vol. 33, Issue 5. – P. 455.
7. Сложные случаи в абдоминальной хирургии [Электронный ресурс] // Управление делами президента РФ. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Объединенная больница с поликлиникой». – 2015. – Режим доступа: <http://fgu-obp.ru/stat/hirur/full/Slozhnye-sluchai-v-abdominalnoj-hirurgii/Gastrointestinalnaya-stromalnaya-opuhol-zheludka-oslozhnyonnaya/>.