

Результати діагностики та ендоскопічного лікування нейроендокринних пухлин шлунка і дванадцятипалої кишки: досвід Медичного центру Святої Параскеви

Ступницький А.І., Гула Г.В. *, Ступницька Н.Д., Козяк І.Б.

Медичний центр Святої Параскеви, м. Львів, Україна

* E-mail: Ganna.Gula@likar.medcenter.lviv.ua

Ключові слова:

- нейроендокринні пухлини
- ендоскопічне лікування

Анотація

Нейроендокринні пухлини (НЕП) вважаються рідкісними новоутвореннями шлунково-кишкового тракту, однак у останні роки частота їх зростає. Для своєчасного раннього виявлення та успішного лікування даної патології важливо застосувати ресурси сучасної ендоскопічної та променевої діагностики. Згідно рекомендацій AGA Clinical Practice Update (2021), ендоскопічні методи лікування (ендоскопічна підслизова дисекція) слід вважати радикальними, із наступним ендоскопічним наглядом кожні один-два роки. Ендоскопічна діагностика нейроендокринних пухлин шлунка та дванадцятипалої кишки із застосуванням цифрових відео-ендоскопічних систем високої роздільної здатності є високоінформативною, а ендоскопічне лікування шляхом ендоскопічної підслизової дисекції та резекції єдиним блоком у межах здорових тканин – ефективне, малоінвазивне та, як правило – радикальне.

Вступ

Нейроендокринні пухлини (НЕП) вважаються рідкісними новоутвореннями шлунково-кишкового тракту, однак у останні роки частота їх зростає. Багатоцентрові дослідження повідомляють про асоційовані з АІГ та фундальною атрофією НЕП шлунка у 4,4-11,4% таких пацієнтів [1, 2, 4]. Для успішного лікування даної патології необхідним є належне розуміння патогенезу та сучасної діагностики [3]. Доведено обумовленість розвитку НЕП шлунка автоімунним гастритом (АІГ), що характеризується руйнуванням і виробленням антитіл проти парієтальних клітин. Клініко-лабораторно виявляють диспепсію, дефіцит заліза і В12, часто – гіпергастринемію [4].

Ендоскопічно АІГ характеризується тяжкою атрофією, коли при огляді тіла шлунка видно кровоносні судини слизової оболонки [5]. НЕП шлунка поділяються на 3 типи; типи I та II є гастрин-залежними і зазвичай доброякісними, тоді як тип III - гастрин-незалежним і агресивним. Тип I становить 70-80% усіх шлункових НЕП. Більшість із них перебігають безсимптомно й випадково виявляються при ендоскопії [4, 6]. Ендоскопічні ознаки шлункових НЕП – це поодинокі або множинні на тлі атрофії слизової оболонки, припідняті, злегка сплюснені утворення в тілі шлунка, які зазвичай мають розмір до 10-15 мм. Пухлина походить від ендокринних клітин глибокої слизової оболонки і поступово поширюється в підслизову оболонку, що призводить до підслизового виду пухлини в міру її росту. Колірний відтінок зазвичай світло-жовтий або червоний, але може збліднути або мати той самий колір, що й навколишня слизова оболонка, а в центрі можуть бути почервоніння, западини та розширені кровоносні судини. Методи лікування НЕП згідно рекомендацій JNETS Clinical Practice Guideline for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms (2021) ендоскопічні або хірургічні: місцева резекція, антрумектомія або гастректомія з лімфодисекцією [7]. Експертний огляд AGA Clinical Practice Update рекомендує ендоско-

пічно видалити невеликі шлункові NET з подальшим ендоскопічним спостереженням кожні один-два роки [8, 9].

Матеріали та методи

У дане дослідження включені 6 пацієнтів, пролікованих упродовж 2018-2021рр. в умовах ендоскопічного відділення Медичного центру Святої Параскеви з діагнозом НЕП верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, із них НЕП шлунка – у 5 (83%) та НЕП дванадцятипалої кишки у 1 (17%). Усі пацієнти – жінки, віком 21-59 років (середній вік $44,3 \pm 5,4$ р.). У пацієток із локалізацією НЕП у шлунку число виявлених новоутворів складало від 2 до 34 (у середньому 13 ± 4), у той час як НЕП дванадцятипалої кишки було поодиноким. Проводили первинну та вторинну (за скеруванням колег) ендоскопічну діагностику з використанням відеоендоскопічних систем Fujinon 4400 HD з гастроскопами EG-590WR, EG-590ZW та Fujifilm VP-7000 з гастроскопами EG-760R, EG-760CT; у 83% пацієнтів проводили ендосонографію (система SU-7000, ультрасоно-відеоендоскоп EG-530UR). Діагноз уточнювали з допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) тулуба, МРТ черевної порожнини (магнітно-резонансний томограф Excelart Vantage ZGV Atlas, Toshiba Medical System; Імпульсні послідовності: T1, T2, Fsat, DWI, In-Phase, Out Of Phase, Dynamic, postGdT1; контрастне підсилення: Дотавіст, швидкість введення: 3мл/сек); у однієї пацієнтки із НЕП шлунка було ПЕТ-КТ із застосуванням радіофірмацевтичного препарату для діагностики соматостатин-рецептор позитивних НЕП Gallium Ga 68 dotatate 5.00 мКі + Omnipaque (Ізраїль). В усіх випадках НЕП шлунка та дванадцятипалої кишки проведено їх ендоскопічне видалення.

Результати та обговорення

При ендоскопічному дослідженні 6 пацієнтів виявлено 66 новоутворів шлунка, підозрілих на НЕП; їх виявляли в усіх відділах тіла шлунка, переважно у верхній третині (38%), а також субкардіально (8%), у склепінні (11%), середній (29%) та нижній третині тіла шлунка (15%); розмірами 4-25 мм (середній розмір $10 \pm 2,3$ мм). Новоутворення описували як неоплазію тип 0-Is, 0-IIa або 0-IIa+Ic за Паризькою класифікацією, з втягненням на верхівці, жовтуватого відтінку з нерегулярним судинним малюнком мережевого типу на поверхні та втратою ямкового малюнку у центральній зоні; слизова шлунку в ділянках новоутворів еластична, рухома.

При ультрасонографічному дослідженні в ділянці неоплазій візуалізовано гетерогенні гіпоехогенні аваскулярні утворення, розташовані у товщі підслизового шару в межах sm1-sm2, з чіткими межами. М'язевий шар стінки шлунка в ділянці утворів звичайний, між ним і утвореннями візуалізується прошарок підслизового шару. Парагастральної лімфаденопатії не виявлено.

Усі виявлені новоутворення було видалено шляхом ендоскопічної підслизової дисекції та ендоскопічної резекції. При виконанні ендоскопічної підслизової дисекції проводили маркування слизової навколо неоплазії ендоскопічним ножом; формували підслизову подушку колоїдом з барвником. Виконували циркулярний розріз слизової навколо неоплазії, підслизову дисекцію утворення із оточуючою слизовою в межах sm2. Центральну зону із судинною ніжкою пересікали діатермопетлею. Гемостаз за ходом операції проводили коаграспером. Дном післяопераційних ран був м'язевий шар стінки шлунку. Післяопераційну рану при цьому закривали енокліпсами. З метою ендоскопічної резекції виконували діатермічне маркування слизової навколо неоплазії, формували підслизову подушку колоїдом з барвником, проводили ендоскопічну петлеву резекцію слизової з утвором в межах здорових тканин; дном післяопераційних ран при цьому був цілісний підслизовий шар стінки шлунку. Після втручання з усіх відділів шлунка брали поліпозиційну біопсію для патоморфологічної оцінки хронічного гастриту за OLGA/OLGIM.

За результатами патоморфологічного дослідження видалених новоутворів та біоптатів шлунка отримували наступні висновки: Хронічний атрофічний гастрит з вираженими повною кишковою (тип I) метаплазією та метапластичною атрофією залоз в ділянці тіла шлунку. Морфологічна картина відповідає аутоімунному метапластичному атрофічному гастриту (АМАГ/АІГ). Стадія хронічного гастриту за системою OLGA – II-III; за системою OLGIM – III. При цьому особливої уваги заслуговує оцінка слизової антрума: щільність запального інфільтрату: 2+ - помірна; щільність інфільтрації нейтрофілами:

0 – відсутня; наявність і розповсюдженість кишкової метаплазії: 0 – відсутня; наявність і вираженість атрофії: 0 – відсутня; наявність *Helicobacter pylori*: 0 – відсутні, що повністю корелює із даними проаналізованих досліджень [1]-[6]. Тканина слизової оболонки шлунку з неоплазією представлена групами мноморфних клітин, що мають округлі ядра з рівними контурами та дисперсним хроматином; клітини неоплазії розташовані гніздами, формують залозисто-подібні та трабекулярні структури. В стромі власної пластинки спостерігається дифузна помірна лімфогістіоплазмодитарна інфільтрація з домішкою поодиноких нейтрофілів. В покровно-ямковому епітелії та епітелії залоз визначається повна кишкова (тип I), псевдопілорична та панкреатична метаплазія, а також фовеолярна гіперплазія. Глибокий край резекції без ознак неопластичного процесу, проходить на відстані 0,4-1,3 мм від неоплазії; мукозальний край резекції без ознак неопластичного процесу; вірогідних ознак лімфоваскулярної та перинеуральної інвазії в межах матеріалу не визначається (L0 V0 Pn0). Гістологічна будова утворення найбільше відповідає нейроендокринній неоплазії та проте потребує верифікації й визначення ступеня злоякісності за допомогою імуногістохімічного дослідження. За результатами імуногістохімічного дослідження клітини усіх неоплазій виявилися позитивними на маркери: цитокератин 18, цитокератин загальний, CD56, хромогранін А та синаптофізин. Проліферативний індекс клітин неоплазій при дослідженні на маркер Ki-67: $\approx 0,5-2\%$. Морфологічна картина та результати імуногістохімічного дослідження відповідають високодиференційованим нейроендокринним неоплазіям (пухлинам) низького ступеня злоякісності – NET G1 (ICD-O код: 8240/3) тіла шлунку pT1 (m) L0 V0 Pn0 R0 (враховуючи результати патогістологічних досліджень).

У випадку НЕП дванадцятипалої кишки новоутвір розташовувався по передньовіршній стінці, мав діаметр до 20мм із глибоким втягненням на верхівці, вкритим фібрином. При ультрасонографічному скануванні у цибциліні 12 пк візуалізовано бобовидної форми підслизовий утвір 18x7мм, розташований у товщі підслизового шару, правдоподібно походить з м'язової пластинки підслизового шару; має гетерогенну гіпоехогенну структуру з анехогенними включеннями, є аваскулярним, м'язевий шар стінки чіткий, не порушений, візуалізується на всьому протязі підслизового утворення. Проведено ендоскопічну підслизову дисекцію з петлевою резекцією пухлини одним блоком в межах здорових тканин: виконано циркулярний розтин слизової навколо пухлини з частковою підслизовою дисекцією утвору; через обмеженість простору для маніпуляцій застосовано петлеву резекцією утвору гарячою петлею одним блоком в межах здорової слизової. Дном п/о рани є відсепарований м'язевий шар; краї післяопераційної рани сухі, чисті; у місці впирання кінчика петлі м'язевий шар розшарований до серози, діаметр отвору до 1,5мм – перфорацію м'язового шару закрито двома ендокліпсами. Гістологічно та імуногістохімічно клітини пухлини позитивні на загальний цитокератин та маркери нейроендокринного диференціювання (синаптофізин, хромогранін А та CD56). При забарвленні на маркер проліферації Ki-67 дуже поодинокі клітини пухлини позитивна (менше 1%). Морфологічна будова пухлини та отриманий імунофенотип відповідають нейроендокринній пухлині 1 ступеня злоякісності (ICD-O код 8240/3) (pT2pNx R0 L0 V0).

Висновки

Ендоскопічна діагностика нейроендокринних пухлин шлунка та дванадцятипалої кишки із застосуванням цифрових відео-ендоскопічних систем високої роздільної здатності є високоінформативною, а ендоскопічне лікування шляхом ендоскопічної підслизової дисекції та резекції єдиним блоком у межах здорових тканин – ефективне, малоінвазивне та як правило, радикальне.

Література

- [1] Zhang H, Jin Z, Cui R, Ding S, Huang Y, Zhou L. Autoimmune metaplastic atrophic gastritis in chinese: a study of 320 patients at a large tertiary medical center. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2016 Sep 27;52(2):150–156. Available from: <https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1236397>
- [2] Notsu T, Adachi K, Mishiro T, Fujihara H, Toda T, Takaki S, et al. Prevalence of Autoimmune Gastritis in Individuals Undergoing Medical Checkups in Japan. *Internal Medicine* [Internet]. 2019 Jul 1;58(13):1817–1823. Available from: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2292-18>

- [3] Bapatla A, Syed A, Mohammed AFS, Jones CV, Ismail R. Type I Gastric Neuroendocrine Tumor Presenting as Acute Upper Gastrointestinal Bleed. *Cureus* [Internet]. 2021 May 31; Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.15343>
- [4] Bonds M, Rocha FG. Neuroendocrine Tumors of the Pancreatobiliary and Gastrointestinal Tracts. *Surgical Clinics of North America* [Internet]. 2020 Jun;100(3):635–648. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2020.02.010>
- [5] Kamada T, Maruyama Y, Monobe Y, Haruma K. Endoscopic features and clinical importance of autoimmune gastritis. *Digestive Endoscopy* [Internet]. 2021 Oct 21; Available from: <https://doi.org/10.1111/den.14175>
- [6] Zhang N, Li R-H, Ma L, Li N, Shan P-Y, Wang X-B, et al. Subacute Combined Degeneration, Pernicious Anemia and Gastric Neuroendocrine Tumor Occurred Simultaneously Caused by Autoimmune Gastritis. *Frontiers in Neuroscience* [Internet]. 2019 Jan 25;13. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00001>
- [7] Ito T, Masui T, Komoto I, Doi R, Osamura RY, Sakurai A, et al. JNETS clinical practice guidelines for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: diagnosis, treatment, and follow-up: a synopsis. *Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2021 Sep 29;56(11):1033–1044. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01827-7>
- [8] Wang AY, Hwang JH, Bhatt A, Draganov PV. AGA Clinical Practice Update on Surveillance After Pathologically Curative Endoscopic Submucosal Dissection of Early Gastrointestinal Neoplasia in the United States: Commentary. *Gastroenterology* [Internet]. 2021 Oct; Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.058>
- [9] Shah SC, Piazuelo MB, Kuipers EJ, Li D. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology* [Internet]. 2021 Oct;161(4):1325–1332.e7. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.078>